

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

**ACTA No. 12 de 2024**

**SESIONES ORDINARIAS DEL 15, 16, 17, 18, 22, 23 Y 29 DE ABRIL DE 2024**

**ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**

**2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**

**3. TEMAS A TRATAR**

**3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**

**3.1.1. Medicamentos de síntesis**

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

**3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**

**3.4.1. Medicamentos de síntesis**

**3.4.2. Medicamentos biológicos**

**3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

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

Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Manuel José Martínez Orozco  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
Dr. José Gilberto Orozco Díaz  
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas  
Dr. José Julián López Gutiérrez  
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez  
Dr. Andrey Forero Espinosa

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dra. Judy Hasleidy Martínez Martínez  
Dr. William Saza Londoño  
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez  
Dra. Ligia Lorena Rodríguez Muñoz  
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario SEMNNIMB  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No.11 de 2024 SEMNNIMB

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.1.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.1.1.1 SYBRAVA® 284 MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20201339  
Radicado : 20211078346 / 20211291829 / 20221054846 / 20221056266 /  
20221088221 / 20231331947  
Fecha : 15/12/2023  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa precargada contiene 1,5 ml de solución con 284 mg de Inclisirán (equivalentes a 300 mg de Inclisirán Sódico).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Sybrava está indicado como complemento de los cambios en el estilo de vida, incluida la dieta, para reducir aún más el nivel de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en adultos con las siguientes afecciones que reciben la dosis máxima tolerada de una estatina, con o sin otros tratamientos reductores del C-LDL:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), o
  - Hipercolesterolemia no familiar con enfermedad cardiovascular aterosclerótica
- No se ha determinado el efecto de Sybrava en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Precauciones y advertencias:

Ninguna

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil toxicológico

Se evaluó la seguridad de Sybrava en tres ensayos de fase III comparativos con placebo en los que participaron 3655 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), equivalentes de riesgo de ECVA o hipercolesterolemia familiar (HF), tratados con estatinas en las dosis máximas toleradas y Sybrava o placebo; de ellos, 1833 pacientes recibieron inclisiran durante un plazo de hasta 18 meses (duración media del tratamiento: 526 días).

Los datos de seguridad de los tres estudios pivotaes de fase III comparativos con placebo mostraron que la incidencia de eventos adversos surgidos durante el tratamiento (EAST) era similar entre los pacientes tratados con Sybrava y los que recibieron placebo. La mayoría fueron EAST leves y sin relación con Sybrava ni con el placebo. Las únicas reacciones adversas asociadas con Sybrava en los ensayos pivotaes fueron eventos adversos en la zona de inyección.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III):

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

**Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con inclisiran**

Reacciones adversas	Placebo (N=1822) %	Sybrava (N=1833) %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Eventos adversos en la zona de inyección <sup>1</sup>	1,8	8,2	Frecuente

<sup>1</sup>Los eventos adversos más frecuentes son: reacción en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Descripción de reacciones adversas específicas

### Eventos adversos en la zona de inyección

En los ensayos pivotaes, se produjeron eventos adversos en la zona de inyección en el 8,2% de los pacientes tratados con Sybrava y el 1,8% de los que recibieron placebo. La proporción de pacientes que dejaron de recibir el tratamiento debido a eventos adversos en la zona de inyección fue del 0,2% entre los tratados con Sybrava y del 0,0% entre los que recibieron placebo. Todas estas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado y transitorias, y se resolvieron sin dejar secuelas. Los eventos adversos en la zona de inyección observados con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con Sybrava fueron reacción en la zona de inyección (3,1%), dolor en la zona de inyección (2,2%), eritema en la zona de inyección (1,6%) y erupción en la zona de inyección (0,7%).

### Inmunogenia

En los ensayos pivotaes, se realizaron pruebas de determinación de anticuerpos contra el fármaco en 1830 pacientes. Se confirmó la positividad de la prueba en el 1,8% de los pacientes (33/1830) antes de la administración y en el 4,9% (90/1830) durante los 18 meses de tratamiento con Sybrava. No se observaron diferencias clínicamente significativas de la eficacia clínica, la seguridad o el perfil farmacodinámico de Sybrava entre los pacientes con anticuerpos contra el inclisiran.

### Interacciones:

Sybrava no es sustrato, inhibidor ni inductor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) ni de los transportadores habituales de fármacos, por lo que no se prevén interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos. Las evaluaciones de las interacciones farmacológicas han mostrado que no se producen interacciones clínicamente trascendentes con la atorvastatina, la rosuvastatina u otras estatinas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

### Posología

La dosis recomendada de Sybrava es de 284 mg administrados en una sola inyección subcutánea: al inicio, de nuevo a los 3 meses y luego cada 6 meses.

### Omisión de una dosis

- Si se omite una dosis prevista de Sybrava y han pasado menos de 3 meses desde la fecha en la que debía haberse administrado, hay que inyectarla y seguir respetando el calendario de administración original.
- Si se omite una dosis prevista de Sybrava y han pasado más de 3 meses desde la fecha en la que debía haberse inyectado, hay que comenzar un nuevo calendario de

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

administración: Sybrava deberá administrarse al inicio, de nuevo a los 3 meses y luego cada 6 meses.

Transición terapéutica a partir de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9

Se puede administrar Sybrava inmediatamente después de la última dosis de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la proproteína convertasasubtilisina/ kexina de tipo 9 (PCSK9). Para mantener la reducción de C-LDL se recomienda administrar Sybrava en un plazo máximo de 2 semanas desde la última dosis del anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (leve, moderada o severa) o insuficiencia renal terminal. En los pacientes en hemodiálisis no se debe realizar esta hasta que hayan pasado al menos 72 horas desde la administración de Sybrava.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado la administración a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Sybrava en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Sybrava debe ser administrado por un profesional sanitario.

Sybrava debe inyectarse por vía subcutánea en el abdomen. Las inyecciones no deben administrarse en zonas en las que haya afecciones o lesiones cutáneas activas, como quemaduras solares, erupciones, inflamación o infecciones de la piel.

Antes de administrar Sybrava hay que inspeccionar visualmente la solución por si contiene partículas visibles, en cuyo caso no debe utilizarse.

Cada dosis de 284 mg se administra mediante una única jeringa precargada. Cada jeringa precargada es para un solo uso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, Recurso de Reposición

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

a la Resolución No. 2023056522 del 29 de noviembre de 2023, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo 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 NPI NA de 3 de Diciembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20221088221
- Información para prescribir versión NPI NA de 3 de Diciembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20221088221
- Declaración Sucinta Versión NSS NA de 3 de Diciembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20221088221

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231331947 se solicita recurso de reposición a la resolución No. 2023056522 del 29 de noviembre de 2023, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación del registro sanitario para el principio activo inclisiran solución inyectable 1,5 ml/284 mg (*equivalentes a 300 mg de Inclisiran Sódico*).

El interesado basa su recurso de reposición en que “la relación establecida entre la reducción del C-LDL [Cholesterol Treatment Trialists’(CTT), 2015] y la reducción del riesgo de ECV ha sido ampliamente aceptada y que, en respaldo de esta conclusión, se han proporcionado datos robustos sobre un número considerable de pacientes incluidos en los diferentes estudios. Estos datos en conjunto demuestran de forma convincente que los tratamientos que logran disminuir las concentraciones del C-LDL reducen el riesgo de episodios cardiovasculares agudos, de forma proporcional a la reducción absoluta del C-LDL y a la duración total del tratamiento [FERENCE et al 2017, FERENCE et al 2018]. Esta correlación entre la reducción del C-LDL y la reducción del riesgo cardiovascular está reconocida en las directrices de la EMA [EMA, 2016]: «Actualmente existe un gran conjunto de datos epidemiológicos que demuestran una estrecha correlación positiva y una relación causal entre el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) sérico y el riesgo de cardiopatía coronaria” La eficacia y la seguridad de inclisiran se han demostrado en los estudios fase III ORION-9, 10 y 11 con una reducción sostenida del C-LDL >45% con respecto al valor basal.

Por lo anterior, la Sala recomienda aceptar el recurso de reposición en el sentido de aprobar la Evaluación farmacológica, adicionalmente, el inserto versión NPI NA de 3 de Diciembre de 2020, la información para prescribir versión NPI NA de 3 de Diciembre de 2020 y la Declaración Sucinta Versión NSS NA de 3 de Diciembre de 2020.

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

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Composición:** Cada jeringa precargada contiene 1,5 ml de solución con 284 mg de Inclisirán (equivalentes a 300 mg de Inclisirán Sódico).

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

Sybrava está indicado como complemento de los cambios en el estilo de vida, incluida la dieta, para reducir aún más el nivel de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en adultos con las siguientes afecciones que reciben la dosis máxima tolerada de una estatina, con o sin otros tratamientos reductores del C-LDL:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), o
  - Hipercolesterolemia no familiar con enfermedad cardiovascular aterosclerótica
- No se ha determinado el efecto de Sybrava en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

**Precauciones y advertencias:**

Ninguna

**Reacciones adversas:**

**Resumen del perfil toxicológico**

Se evaluó la seguridad de Sybrava en tres ensayos de fase III comparativos con placebo en los que participaron 3655 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), equivalentes de riesgo de ECVA o hipercolesterolemia familiar (HF), tratados con estatinas en las dosis máximas toleradas y Sybrava o placebo; de ellos, 1833 pacientes recibieron inclisirán durante un plazo de hasta 18 meses (duración media del tratamiento: 526 días).

Los datos de seguridad de los tres estudios pivotaes de fase III comparativos con placebo mostraron que la incidencia de eventos adversos surgidos durante el tratamiento (EAST) era similar entre los pacientes tratados con Sybrava y los que recibieron placebo. La mayoría fueron EAST leves y sin relación con Sybrava ni con el placebo. Las únicas reacciones adversas asociadas con Sybrava en los ensayos pivotaes fueron eventos adversos en la zona de inyección.

**Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos**

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III):

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

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con inclisirán

Reacciones adversas	Placebo (N=1822) %	Sybrava (N=1833) %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Eventos adversos en la zona de inyección <sup>1</sup>	1,8	8,2	Frecuente

<sup>1</sup>Los eventos adversos más frecuentes son: reacción en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección.

## Descripción de reacciones adversas específicas

### Eventos adversos en la zona de inyección

En los ensayos pivotaes, se produjeron eventos adversos en la zona de inyección en el 8,2% de los pacientes tratados con Sybrava y el 1,8% de los que recibieron placebo. La proporción de pacientes que dejaron de recibir el tratamiento debido a eventos adversos en la zona de inyección fue del 0,2% entre los tratados con Sybrava y del 0,0% entre los que recibieron placebo. Todas estas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado y transitorias, y se resolvieron sin dejar secuelas. Los eventos adversos en la zona de inyección observados con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con Sybrava fueron reacción en la zona de inyección (3,1%), dolor en la zona de inyección (2,2%), eritema en la zona de inyección (1,6%) y erupción en la zona de inyección (0,7%).

### Inmunogenia

En los ensayos pivotaes, se realizaron pruebas de determinación de anticuerpos contra el fármaco en 1830 pacientes. Se confirmó la positividad de la prueba en el 1,8% de los pacientes (33/1830) antes de la administración y en el 4,9% (90/1830) durante los 18 meses de tratamiento con Sybrava. No se observaron diferencias clínicamente significativas de la eficacia clínica, la seguridad o el perfil farmacodinámico de Sybrava entre los pacientes con anticuerpos contra el inclisirán.

### Interacciones:

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Sybrava no es sustrato, inhibidor ni inductor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) ni de los transportadores habituales de fármacos, por lo que no se prevén interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos. Las evaluaciones de las interacciones farmacológicas han mostrado que no se producen interacciones clínicamente trascendentes con la atorvastatina, la rosuvastatina u otras estatinas.

**Vía de administración: Subcutánea**

**Dosificación y Grupo etario:**

#### **Posología**

La dosis recomendada de Sybrava es de 284 mg administrados en una sola inyección subcutánea: al inicio, de nuevo a los 3 meses y luego cada 6 meses.

#### **Omisión de una dosis**

- Si se omite una dosis prevista de Sybrava y han pasado menos de 3 meses desde la fecha en la que debía haberse administrado, hay que inyectarla y seguir respetando el calendario de administración original.

- Si se omite una dosis prevista de Sybrava y han pasado más de 3 meses desde la fecha en la que debía haberse inyectado, hay que comenzar un nuevo calendario de administración: Sybrava deberá administrarse al inicio, de nuevo a los 3 meses y luego cada 6 meses.

#### **Transición terapéutica a partir de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9**

Se puede administrar Sybrava inmediatamente después de la última dosis de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la proproteína convertasasubtilisina/ kexina de tipo 9 (PCSK9). Para mantener la reducción de C-LDL se recomienda administrar Sybrava en un plazo máximo de 2 semanas desde la última dosis del anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Disfunción renal**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (leve, moderada o severa) o insuficiencia renal terminal. En los pacientes en hemodiálisis no se debe realizar esta hasta que hayan pasado al menos 72 horas desde la administración de Sybrava.

##### **Disfunción hepática**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado la administración a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

#### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Sybrava en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

**Modo de administración**

Sybrava debe ser administrado por un profesional sanitario.

Sybrava debe inyectarse por vía subcutánea en el abdomen. Las inyecciones no deben administrarse en zonas en las que haya afecciones o lesiones cutáneas activas, como quemaduras solares, erupciones, inflamación o infecciones de la piel.

Antes de administrar Sybrava hay que inspeccionar visualmente la solución por si contiene partículas visibles, en cuyo caso no debe utilizarse.

Cada dosis de 284 mg se administra mediante una única jeringa precargada. Cada jeringa precargada es para un solo uso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.4.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión NPI NA de 3 de Diciembre de 2020, la información para prescribir versión NPI NA de 3 de Diciembre de 2020 y la Declaración Sucinta Versión NSS NA de 3 de Diciembre de 2020.

La Sala ratifica el concepto emitido del Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte numeral 3.1.1.3 en el sentido de:

*“Respecto a la declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, la Sala ratifica que la protección no procede a luz de la normativa vigente, dado que se trata de un análogo de una molécula natural”, teniendo en cuenta que el principio activo de la referencia es una molécula que reproduce una parte de la secuencia de información del gen natural que codifica una proteína en humanos.*

### 3.1.1.2 LUMAKRAS® 120 MG

Expediente : 20210077

Radicado : 20211174765 / 20211188045 / 20221246944 / 20241016085

Fecha : 25/01/2024

Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 120 mg de Sotorasib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Indicaciones:

LUMAKRAS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRAS G12C que hayan recibido al menos una terapia sistémica previa.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

#### Hepatotoxicidad

LUMAKRAS puede causar hepatotoxicidad, que puede provocar lesión hepática inducida por fármacos y hepatitis. Entre 357 pacientes que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100 [ver Reacciones adversas], se produjo hepatotoxicidad en un 1,7% (todos los grados) y en un 1,4% (Grado 3). Un total de un 18% de los pacientes que recibieron LUMAKRAS presentaron aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)/aumento de la aspartato aminotransferasa (AST); un 6% fue de Grado 3 y un 0,6% fue de Grado 4. La mediana de tiempo hasta la primera aparición del aumento de la ALT/AST fue de 9 semanas (rango: 0,3 a 42). El aumento de la ALT/AST que generó la interrupción o reducción de la dosis se produjo en un 7% de los pacientes. Se interrumpió el uso de LUMAKRAS debido a un aumento de la ALT/AST en un 2,0% de los pacientes. Además de la interrupción o reducción de la dosis, un 5% de los pacientes recibió corticosteroides para el tratamiento de la hepatotoxicidad.

Monitoree las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina total) antes de comenzar con el uso de LUMAKRAS, cada 3 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, luego, una vez al mes o según la indicación clínica, con análisis más frecuentes en pacientes que desarrollen aumentos de transaminasas y/o bilirrubina. Suspenda el uso, reduzca la dosis o interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS con base en la gravedad de la reacción adversa.

#### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

LUMAKRAS puede provocar EPI/neumonitis, que puede ser mortal. Entre 357 pacientes que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100 [ver Reacciones adversas (6.1)], se produjo EPI/neumonitis en un 0,8% de los pacientes, todos los casos fueron de Grado 3 o 4 en el momento de la aparición, y 1 caso fue mortal. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de la EPI/neumonitis fue de 2 semanas (rango: 2 a 18 semanas). Se interrumpió el uso de LUMAKRAS debido a EPI/neumonitis en un 0,6% de los pacientes. Monitoree a los pacientes por si aparecen o empeoran los síntomas pulmonares que indiquen una EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Suspenda inmediatamente el uso de LUMAKRAS en los pacientes con sospecha de EPI/neumonitis e interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS si no se identifican otras causas posibles de EPI/neumonitis.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Uso en poblaciones específicas

### Embarazo

#### Resumen de los riesgos

No existen datos disponibles sobre el uso de LUMAKRAS en mujeres embarazadas. En estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas y conejos, sotorasib oral no provocó efectos adversos en el desarrollo o en la embriomortalidad en exposiciones de hasta 4,6 veces la exposición en seres humanos con la dosis clínica de 960 mg [ver Datos].

En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos del nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de un 2% a un 4% y de un 15% a un 20%, respectivamente.

#### Datos

##### Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario realizado en ratas, la administración oral una vez al día de sotorasib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis dio como resultado toxicidad materna en el nivel de dosis de 540 mg/kg (aproximadamente 4,6 veces la exposición en seres humanos con base en el área bajo la curva [AUC, por sus siglas en inglés] en la dosis clínica de 960 mg). Sotorasib no provocó efectos adversos del desarrollo y no afectó la supervivencia embrionario en dosis de hasta 540 mg/kg.

En un estudio de desarrollo embrionario realizado en conejos, la administración oral una vez al día de sotorasib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis dio como resultado pesos corporales fetales más bajos y una reducción de los metacarpos osificados en fetos en el nivel de dosis de 100 mg/kg (aproximadamente 2,6 veces la exposición en seres humanos con base en el AUC en la dosis clínica de 960 mg), lo que se asoció con toxicidad materna, incluidos una disminución del aumento del peso corporal y del consumo de alimentos durante la fase de dosificación. Sotorasib no provocó efectos adversos del desarrollo y no afectó la supervivencia embrionario en dosis de hasta 100 mg/kg.

##### Lactancia

#### Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de sotorasib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos sobre el niño amamantado, ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en niños amamantados, aconseje a las mujeres que suspendan la lactancia materna durante el tratamiento con LUMAKRAS y durante 1 semana después de la última dosis.

#### Uso pediátrico

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de LUMAKRAS en pacientes pediátricos.

#### Uso geriátrico

De los 357 pacientes con cualquier tipo de tumor que recibieron LUMAKRAS 960 mg por vía oral una vez al día en CodeBreak 100, un 46% tenía 65 años y más, y un 10% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la efectividad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

#### Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan en mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Hepatotoxicidad
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

#### Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad combinada descrita en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a LUMAKRAS como agente único con la dosis de 960 mg por vía oral una vez al día en 357 pacientes con NSCLC y otros tumores sólidos con mutación del gen KRAS G12C inscritos en CodeBreak 100; un 28% se expuso durante 6 meses o más y un 3% se expuso durante más de un año.

#### Cáncer de pulmón de células no pequeñas

La seguridad de LUMAKRAS se evaluó en un subconjunto de pacientes con NSCLC metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRASG12C en CodeBreak 100 [ver Estudios clínicos]. Los pacientes recibieron LUMAKRAS 960 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (n = 204). Entre los pacientes que recibieron LUMAKRAS, un 39% se expuso durante 6 meses o más y un 3% se expuso durante más de un año.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron LUMAKRAS fue de 66 años (rango: 37 a 86); un 55% era de sexo femenino; un 80% era de raza blanca, un 15% era de raza asiática y un 3% era de raza negra.

Se produjeron reacciones adversas graves en un 50% de los pacientes tratados con LUMAKRAS. Las reacciones adversas graves en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron neumonía (8%), hepatotoxicidad (3,4%) y diarrea (2%). Se produjeron reacciones adversas fatales en

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

un 3,4% de los pacientes que recibieron LUMAKRAS debido a insuficiencia respiratoria (0,8%), neumonitis (0,4%), paro cardíaco (0,4%), insuficiencia cardíaca (0,4%), úlcera gástrica (0,4%) y neumonía (0,4%).

Se produjo la interrupción permanente del uso de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 9% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron como resultado la interrupción permanente del uso de LUMAKRAS en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron hepatotoxicidad (4,9%).

Se produjeron interrupciones de la administración de la posología de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 34% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la administración de la posología en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron hepatotoxicidad (11%), diarrea (8%), dolor musculoesquelético (3,9%), náuseas (2,9%) y neumonía (2,5%).

Se produjeron reducciones de la dosis de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 5% de los pacientes.

Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron aumento de la ALT (2,9%) y aumento de la AST (2,5%).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron diarrea, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga, hepatotoxicidad y tos. Las anomalías más comunes en los resultados de laboratorio ( $\geq 25\%$ ) fueron linfocitos disminuidos, hemoglobina disminuida, aspartato aminotransferasa aumentada, alanina aminotransferasa aumentada, calcio disminuido, fosfatasa alcalina aumentada, proteínas en la orina aumentadas y sodio disminuido.

En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas más comunes observadas en CodeBreak 100.

Tabla 3. Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) de los pacientes con NSCLC con mutación del gen KRASG12C que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100\*

Reacción adversa	LUMAKRAS N = 204	
	Todos los grados (%)	Grado 3 a 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	42	5
Náuseas	26	1
Vómitos	17	1,5
Estreñimiento	16	0,5
Dolor abdominal <sup>a</sup>	15	1,0
<b>Trastornos hepato biliares</b>		
Hepatotoxicidad <sup>b</sup>	25	12
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos <sup>c</sup>	20	1,5
Disnea <sup>d</sup>	16	2,9
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>	35	8
Artralgia	12	1,0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga <sup>f</sup>	26	2,0
Edema <sup>g</sup>	15	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Apetito disminuido	13	1,0

Reacción adversa	LUMAKRAS N = 204	
	Todos los grados (%)	Grado 3 a 4 (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Neumonía <sup>h</sup>	12	7
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción <sup>i</sup>	12	0

<sup>a</sup> Clasificación definida según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 5.0.

<sup>a</sup> Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en la zona inferior del abdomen.

<sup>b</sup> Hepatotoxicidad incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis, hepatotoxicidad, prueba de función hepática aumentada y transaminasa elevada.

<sup>c</sup> Tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

<sup>d</sup> Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>e</sup> Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, molestia musculoesquelética, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco y dolor en una extremidad.

<sup>f</sup> Fatiga incluye fatiga y astenia.

<sup>g</sup> Edema incluye edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbitario y edema testicular.

<sup>h</sup> Neumonía incluye neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana y neumonía estafilocócica.

<sup>i</sup> Erupción incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción, erupción maculopapular y erupción pustular.

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas en los resultados de laboratorio seleccionados observadas en CodeBreak 100.

Tabla 4. Anormalidades en los resultados de laboratorio seleccionadas ( $\geq 20\%$ ) que empeoraron respecto del valor basal en los pacientes con NSCLC con mutación del gen KRAS G12C que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100

Anormalidades en los resultados de laboratorio	LUMAKRAS N = 204*	
	Grados 1 a 4 (%)	Grados 3 a 4 (%)
<b>Química</b>		
Aspartato aminotransferasa aumentada	39	9
Alanina aminotransferasa aumentada	38	11
Calcio disminuido	35	0
Fosfatasa alcalina aumentada	33	2,5
Proteínas en la orina aumentadas	29	3,9
Sodio disminuido	28	1,0
Albumina disminuida	22	0,5
<b>Hematología</b>		
Linfocitos disminuidos	48	2
Hemoglobina disminuida	43	0,5
Tiempo de tromboplastina parcial activada aumentado	23	1,5

\* N = cantidad de pacientes que tenían al menos una evaluación en estudio para el parámetro de interés.

#### Interacciones:

##### Efectos de otros fármacos sobre LUMAKRAS

##### Agentes reductores de ácidos

La coadministración de LUMAKRAS con agentes reductores de ácidos disminuyó las concentraciones de sotorasib, lo que puede reducir la eficacia de sotorasib. Evite la coadministración de LUMAKRAS con inhibidores de la bomba de protones (PPI), antagonistas del receptor H2 y antiácido de acción local. Si no se puede evitar la coadministración con un agente reductor de ácidos, administre Lumakras® 4 horas antes o 10 horas después de la administración de un antiácido de acción local.

##### Inductores fuertes del CYP3A4

La coadministración de LUMAKRAS con un inductor fuerte del CYP3A4 disminuyó las concentraciones de sotorasib, lo que puede reducir la eficacia de sotorasib. Evite la coadministración de LUMAKRAS con inductores fuertes del CYP3A4.

##### Efectos de LUMAKRAS sobre otros fármacos

##### Sustratos del CYP3A4

La coadministración de LUMAKRAS con un sustrato del CYP3A4 disminuyó sus concentraciones plasmáticas, lo que puede reducir la eficacia del sustrato. Evite la coadministración de LUMAKRAS con sustratos sensibles del CYP3A4, para los que los cambios mínimos en la concentración pueden generar la disfunción terapéutica del sustrato. Si no se puede evitar la coadministración, aumente la posología del sustrato del CYP3A4 sensible de acuerdo con su Información para prescribir.

##### Sustratos de la glucoproteína-P (P-gp)

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



La coadministración de LUMAKRAS con un sustrato de la P-gp (digoxina) aumentó las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que puede aumentar las reacciones adversas de digoxina. Evite la coadministración de LUMAKRAS con sustratos de la P-gp, para los que los cambios en la concentración mínima pueden generar toxicidades graves. Si no se puede evitar la coadministración, disminuya la posología del sustrato de la P-gp de acuerdo con su Información para prescribir.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Selección de los pacientes

Seleccione a los pacientes para el tratamiento del NSCLC metastásico o localmente avanzado con LUMAKRAS basado en la presencia de la mutación del gen KRAS G12C en muestras tumorales o plasmáticas [ver Estudios clínicos]. Si no se detecta mutación en una muestra plasmática, realizar un estudio del tejido tumoral.

Posología recomendada y administración

La posología recomendada de LUMAKRAS es 960 mg (ocho tabletas de 120 mg) por vía oral una vez al día hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Tome LUMAKRAS a la misma hora cada día, con o sin alimentos [ver Farmacología clínica]. Trague las tabletas enteras. No las mastique, triture ni divida. Si omite una dosis de LUMAKRAS durante más de 6 horas, tome la próxima dosis al día siguiente según lo recetado. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Si se presentan vómitos después de tomar LUMAKRAS, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis al día siguiente según lo recetado.

Administración a pacientes que tienen dificultad para tragar sólidos

Disperse las tabletas en 120 mL (4 onzas) de agua sin gas a temperatura ambiente, sin triturarlas. No se deben utilizar líquidos de otro tipo. Revuelva hasta que las tabletas se dispersen en trozos pequeños (las tabletas no se disolverán por completo) y beba inmediatamente o en el plazo de 2 horas. El aspecto de la mezcla puede variar entre amarillo pálido y amarillo brillante. Trague la dispersión de tabletas. No mastique los trozos de la tableta.

Enjuague el envase con 120 mL (4 onzas) de agua adicionales y beba. Si la mezcla no se consume de inmediato, revuelva la mezcla nuevamente para asegurarse de que las tabletas se dispersen.

Modificaciones de la posología en caso de reacciones adversas

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los niveles de reducción de la dosis de LUMAKRAS se resumen en la Tabla 1. Las modificaciones de la posología para reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 2.

Si se presentan reacciones adversas, se permite un máximo de dos reducciones de la dosis. Interrumpa el uso de LUMAKRAS si los pacientes son incapaces de tolerar la dosis mínima de 240 mg una vez al día.

Tabla 1. Niveles de reducción de dosis de LUMAKRAS recomendados para las reacciones adversas

Nivel de reducción de la dosis	Dosis
Primera reducción de la dosis	480 mg (4 tabletas) una vez al día
Segunda reducción de la dosis	240 mg (2 tabletas) una vez al día

Tabla 2. Modificaciones de la posología de LUMAKRAS recomendadas en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad <sup>a</sup>	Modificación de la posología
Hepatotoxicidad <i>[ver Advertencias y precauciones (5.1)]</i>	ALT o AST de Grado 2 con síntomas	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a $\leq$ Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
	AST o ALT de Grado 3 a 4	Interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS.
	AST o ALT $> 3 \times$ ULN con bilirrubina total $> 2 \times$ ULN en ausencia de causas alternativas	
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis <i>[ver Advertencias y precauciones (5.2)]</i>	Cualquier grado	Suspenda el uso de LUMAKRAS si se sospecha de EPI/neumonitis. Interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS si se confirma una EPI/neumonitis.
Náuseas o vómitos a pesar del tratamiento de apoyo apropiado (incluida la terapia antiemética) <i>[ver Reacciones adversas (6.1)]</i>	Grado 3 a 4	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a $\leq$ Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Diarrea a pesar del tratamiento de apoyo apropiado (incluida la terapia antidiarreica) <i>[ver Reacciones adversas (6.1)]</i>	Grado 3 a 4	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a $\leq$ Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Otras reacciones adversas <i>[ver Reacciones adversas (6.1)]</i>	Grado 3 a 4	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a $\leq$ Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de la normalidad

<sup>a</sup> Clasificación definida según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 5.0

## Coadministración de LUMAKRAS con agentes reductores de ácidos

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Evite la administración de forma simultánea de inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) y antagonistas del receptor H2 con LUMAKRAS. Si no se puede evitar el tratamiento con un agente reductor de ácidos, tome LUMAKRAS 4 horas antes o 10 horas después de la administración de un antiácido local [ver Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica].

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 Recurso de Reposición a la Resolución No. 2023058855 del 19 de diciembre de 2023, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo 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 1, agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20211174765

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211174765 / 20211188045 / 20221246944 / 20241016085 se presenta recurso de reposición frente a la Resolución No 2023058855 del 19 de diciembre de 2023, “...con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia”.

La Resolución No 2023058855 fue emitida con base en la respuesta dada por el interesado al Auto No. 2022007986 emitido mediante Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.11 relacionado con evaluación farmacológica del principio activo sotorasib, indicado para “tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRAS G12C que hayan recibido al menos una terapia sistémica previa”; en el requerimiento inicial se solicitó allegar información clínica adicional que sustente los beneficios de sotorasib en la indicación solicitada, dadas las limitaciones derivadas de los soportes clínicos principales: estudio Codebreak100 sin brazo control y Codebreak200 estudio abierto y en curso en el que se comparó sotorasib versus docetaxel cuyos datos preliminares son limitados.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el concepto que recomendó la negación de la evaluación farmacológica se manifestó que el interesado:

- “En la respuesta resalta la importancia del marcador KRAS G12C y su novedad como blanco terapéutico potencial. Adicionalmente, presenta información con corte a septiembre de 2022 del estudio Codebreak200 (anterior 1 de diciembre 2020), reporta que con una mediana de seguimiento de 17,7 meses la sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 5,6 (4,3 - 7,8) meses en el grupo que recibió sotorasib y de 4,5 (3,0 – 5,7) meses entre los que recibieron docetaxel, con un riesgo relativo HR = 0,66 (IC95%:0,51 – 0,86). La mediana en sobrevida global (SG) de sotorasib vs docetaxel fue 10,6 (8,9 - 14,0) vs. 11,3 (9,0 – 14,9) meses (HR = 1,01; 95% IC: 0,77 – 1,33), resalta que el estudio no fue diseñado para detectar diferencia estadísticamente significativa para SG y que, por el entrecruzamiento de los grupos, la mayoría de pacientes recibió sotorasib.
- Señala también, que a pesar de mayor duración de tratamiento con sotorasib (mediana 20 semanas) en comparación con docetaxel (12 semanas), se presentaron menos efectos adversos entre quienes recibieron sotorasib, lo que se acompaña de una tendencia a empeoramiento de la percepción de la calidad de vida entre quienes recibieron docetaxel, la cual parece menor entre quienes recibieron sotorasib,
- Analizada la información allegada la Sala considera que sotorasib es un principio activo dirigido a un blanco terapéutico potencialmente nuevo (mutación KRAS G12C), la información actualizada del estudio Codebreak200 confirma un modesto beneficio en SLP, no diferencias en SG ni en calidad de vida, por lo que considera que el potencial beneficio no es sustancial y por tanto, la Sala recomienda no aprobar la evaluación farmacológica de sotorasib en la indicación solicitada.”

En el recurso de reposición el interesado señala la importancia de disponer prontamente de tratamientos novedosos y eficaces para “...pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRAS G12C que hayan recibido al menos una terapia sistémica previa”, lo que la negación de la evaluación farmacológica impide. Adicionalmente, nuevamente manifiesta que sotorasib está dirigido a un blanco farmacológico novedoso, que los resultados de los estudios Codebreak 100 y 200 permiten concluir que sotorasib prolonga la SLP y que esto representa un beneficio clínico significativo y que sotorasib tiene un perfil de eventos adversos diferente al docetaxel, que es conocido y manejable y que no representa mayor toxicidad respecto a docetaxel. También argumenta la aprobación en diversos países y allega cartas de expertos que apoyan la solicitud.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala encuentra que la argumentación presentada no controvierte el concepto de recomendar la negación de la evaluación farmacológica, la Sala concuerda con el interesado en la importancia de disponer prontamente de tratamientos eficaces y seguros y que sotorasib está dirigido a un blanco farmacológico novedoso con interesante potencial terapéutico. La Sala reconoce que existe controversia con respecto a la interpretación y conclusiones derivadas de los estudios Codebreak; y ratifica que debido al diseño metodológico, la mayor tasa de abandono en el grupo que recibió docetaxel, el entrecruzamiento de tratamientos, la modesta diferencia en SLP estadísticamente significativa en favor de sotorasib y los valores numéricos de SG (que favorecen al grupo que recibió docetaxel el cual puede no ser el mejor comparador) en el estudio Codebreak200, no se puede hacer una interpretación confiable de los datos, lo que hace que el balance beneficio/riesgo sea incierto y que son necesarios estudios confirmatorios del posible beneficio de sotorasib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRAS G12C que hayan recibido al menos una terapia sistémica previa. Por lo anterior, la Sala recomienda no aceptar el recurso de reposición y ratificar la negación de la evaluación farmacológica de sotorasib para *“tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRAS G12C que hayan recibido al menos una terapia sistémica previa”*.

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

#### 3.2.1 PAMERA JERINGA PRELLENADA 40MG/0,8ML

Expediente : 20178300  
Radicado : 20201058796 / 20221172148 / 20231324315  
Fecha : 06/12/2023  
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S

Composición: Cada 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a intensa. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Artritis idiopática juvenil

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a intensa en pacientes de 2 años de edad o mayores. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato.

### Artritis psoriásica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con otros DMARD no biológicos.

### Espondilitis anquilosante

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

### Enfermedad de Crohn en la población adulta

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir la remisión clínica en estos pacientes si también han dejado de responder al infliximab o son intolerantes a dicho fármaco.

### Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a corticosteroides o a inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato.

### Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa, de moderada a intensa, que han tenido una respuesta inadecuada a los inmunosupresores como corticosteroides, azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP). No se ha establecido la efectividad de Adalimumab en pacientes que han dejado de responder a los bloqueadores del TNF o que no los toleran.

### Psoriasis en placas

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a intensa que sean candidatos para recibir terapia sistémica o

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean menos apropiadas desde el punto de vista médico. Adalimumab debe administrarse únicamente a pacientes que vayan a ser vigilados atentamente y que tengan visitas de seguimiento periódicas con un médico.

#### Hidradenitis supurativa

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la Hidradenitis supurativa de moderada a intensa en pacientes de 12 años de edad y mayores.

#### Uveítis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis intermedia, la uveítis posterior y la panuveítis no infecciosas en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes  
Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas  
Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV)

#### Precauciones y advertencias:

#### Infecciones graves

Los pacientes tratados con Adalimumab corren un mayor riesgo de presentar infecciones graves que afecten diversos lugares, sistemas, aparatos y órganos y que podrían dar lugar a la hospitalización o a la muerte. Se ha informado de infecciones oportunistas causadas por bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus, parásitos u otros patógenos oportunistas, como aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis en pacientes tratados con bloqueadores del TNF. A menudo los pacientes han presentado una patología diseminada en vez de localizada.

El uso concomitante de un bloqueador del TNF y abatacept o anakinra estuvo asociado a un mayor riesgo de infecciones graves en pacientes con artritis reumatoide (AR); por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adalimumab y estos productos biológicos en el tratamiento de pacientes con AR.

No debe iniciarse el tratamiento con Adalimumab en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los que tienen comorbilidades y/o los que toman inmunosupresores concomitantes (tales como corticosteroides o metotrexato) pueden correr un mayor riesgo de contraer infecciones. Considere los riesgos y los beneficios antes de iniciar el tratamiento en pacientes:

- con infección crónica o recurrente;

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- que hayan estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de una infección oportunista;
- que hayan vivido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis; o
- con enfermedades subyacentes que los puedan predisponer a infecciones.

## Tuberculosis

Se han comunicado casos de reactivación de la tuberculosis y de nuevas infecciones por tuberculosis en pacientes que reciben Adalimumab, incluidos los pacientes que han recibido tratamiento previo para la tuberculosis activa o latente. Los informes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Evalúe a los pacientes para detectar factores de riesgo de la tuberculosis y para detectar una infección latente antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab y periódicamente durante el mismo.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección por tuberculosis latente antes de la terapia con agentes bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab, evalúe si se necesita un tratamiento para la tuberculosis latente; y considere una induración  $\geq 5$  mm como resultado positivo de la prueba de sensibilidad a la tuberculina, aun cuando el paciente haya recibido previamente la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Considere el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa para quienes no se pueda confirmar un tratamiento adecuado y en pacientes con resultado negativo en la prueba de tuberculosis latente pero que presenten factores de riesgo para una infección por tuberculosis. A pesar del tratamiento profiláctico para la tuberculosis, se han presentado casos de reactivación de la tuberculosis en pacientes tratados con Adalimumab. Se recomienda la consulta con un médico especialista en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar a decidir si es apropiado iniciar una terapia antituberculosa para un paciente en particular.

Considere seriamente la posibilidad de tuberculosis en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, especialmente en pacientes que hayan viajado anterior o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis o que hayan estado en contacto cercano con una persona que tenía tuberculosis activa.

## Vigilancia

Vigile atentamente a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Adalimumab, incluido el desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado en la prueba para detectar infección por tuberculosis latente haya sido negativo antes de iniciar la terapia. Las pruebas para detectar la infección por tuberculosis latente también pueden dar falsos negativos durante el tratamiento con Adalimumab.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Suspenda la administración de Adalimumab si el paciente contrae una infección grave o septicemia. En el caso de que un paciente contraiga una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, vigílelo atentamente, realice de inmediato un estudio diagnóstico completo apropiado para un paciente inmunodeprimido e inicie la terapia antimicrobiana apropiada.

#### Infecciones micóticas invasivas

Si los pacientes presentan una enfermedad sistémica grave y viven en o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, considere una infección micótica invasiva en el diagnóstico diferencial. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Considere un tratamiento empírico antimicótico adecuado, teniendo en cuenta el riesgo de infecciones micóticas graves y los riesgos del tratamiento antimicótico, mientras se realiza un estudio diagnóstico. Para ayudar en el tratamiento de dichos pacientes, considere realizar una consulta a un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones micóticas invasivas.

#### Neoplasias malignas

Considere los riesgos y beneficios de un tratamiento con bloqueadores del TNF que incluya Adalimumab antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea cáncer de piel no melanoma (NMSC) tratado con éxito o al considerar la continuación del bloqueador del TNF en pacientes que presentan una neoplasia maligna.

#### Neoplasias malignas en adultos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de algunos bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, se observaron más casos de neoplasias malignas en pacientes adultos tratados con bloqueadores del TNF que en pacientes adultos tratados con el control. Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), psoriasis en placas (PP), Hidradenitis supurativa (HS) y uveítis (UV), se observaron otras neoplasias malignas, además del cáncer de piel de tipo no melanoma (de células basales y de células escamosas), en un índice (intervalo de confianza del 95%) de 0.7 (0.48, 1.03) cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab, frente a un índice de 0.7 (0.41, 1.17) cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control (mediana de duración del tratamiento de 4 meses para los pacientes tratados con Adalimumab y 4 meses para los pacientes tratados con control). En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, las neoplasias malignas que se observaron con mayor frecuencia, además de los linfomas y del NMSC, fueron el cáncer de mama, colon, próstata, pulmón y el melanoma. Estas neoplasias malignas en pacientes tratados con Adalimumab en las partes controladas y no controladas de los estudios fueron similares en cuanto a tipo y número a lo esperado.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada para edad, género y raza).

En ensayos controlados de otros bloqueadores del TNF en pacientes adultos con mayor riesgo de padecer neoplasias malignas (es decir, en pacientes con EPOC con antecedentes significativos como fumadores y pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ciclofosfamida), hubo una mayor proporción de neoplasias malignas en el grupo de los pacientes tratados con el bloqueador del TNF en comparación con el grupo de control.

#### Cáncer de piel no melanoma

Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice (intervalo de confianza del 95%) del NMSC fue de 0.8 (0.52, 1.09) cada 100 años-paciente entre pacientes tratados con Adalimumab y de 0.2 (0.10, 0.59) cada 100 años-paciente entre los pacientes tratados con el control. Examine a todos los pacientes y, en particular, a los pacientes con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis que tengan antecedentes de tratamiento con PUVA, para detectar la presencia de NMSC antes y durante el tratamiento con Adalimumab.

#### Linfoma y leucemia

En las partes controladas de los ensayos clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF en adultos, se observaron más casos de linfoma en pacientes tratados con bloqueadores del TNF que en los pacientes tratados con el control. En las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, se presentaron 2 linfomas entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a 1 entre 4848 pacientes tratados con el control.

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV con una mediana de duración de aproximadamente 0.7 años, incluidos 24,605 pacientes y más de 40,215 años-paciente tratados con Adalimumab, el índice de linfomas observado fue de aproximadamente 0.11 cada 100 años-paciente. Esto es aproximadamente 3 veces mayor de lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada por edad, género y raza). Los índices de linfoma en los ensayos clínicos con Adalimumab no pueden compararse con los índices de linfoma en los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y quizá no predigan los índices observados en una población de pacientes más numerosa. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, en especial aquellos que presentan una enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden correr mayores riesgos (hasta varias veces mayores) de padecer de linfoma que la población general, incluso en ausencia de los bloqueadores del TNF. Después de la comercialización se han comunicado casos de leucemia aguda y crónica asociados al uso de bloqueadores del TNF en la AR y otras indicaciones.

Incluso en ausencia de una terapia con un bloqueador del TNF, los pacientes con AR pueden correr un mayor riesgo de padecer de leucemia (aproximadamente 2 veces mayor) que la población general.

#### Neoplasias malignas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes

Se han comunicado casos de neoplasias malignas, algunos mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia 5-18 años de edad), entre los cuales se cuenta Adalimumab.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, entre ellos linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaban una serie de neoplasias malignas diferentes e incluyeron neoplasias malignas poco frecuentes generalmente asociadas a inmunodepresión y neoplasias malignas que habitualmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se presentaron después de una mediana de 30 meses de tratamiento (intervalo: 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantes. Se informó sobre estos casos después de la comercialización, y provienen de diversas fuentes, entre ellas, registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Después de la comercialización se han comunicado casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de linfocitos T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab. Estos casos han presentado un desarrollo muy agresivo de la enfermedad y han sido mortales. La mayoría de los casos informados sobre bloqueadores del TNF se presentaron en pacientes que estaban siendo tratados por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjo en varones adolescentes y adultos jóvenes.

Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) junto con un bloqueador del TNF antes o en el momento del diagnóstico. Se desconoce si la presencia del HSTCL está relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF combinado con estos otros inmunosupresores. Se debe considerar cuidadosamente el posible riesgo con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Adalimumab.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se ha informado de anafilaxia y edema angioneurótico tras la administración de Adalimumab. Si se presenta una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Adalimumab e iniciar una terapia adecuada. En los ensayos clínicos con Adalimumab en adultos se han observado reacciones alérgicas (p. ej., erupción alérgica, reacción anafilactoide, reacción medicamentosa fija, reacción medicamentosa no especificada y urticaria).

#### Reactivación del virus de la hepatitis B

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso de bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, puede aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que sean portadores crónicos de este virus. En algunas ocasiones, la reactivación del VHB que se presenta junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha tenido consecuencias mortales. La mayoría de estos casos se presentaron en pacientes que recibían otros medicamentos concomitantes inhibidores del sistema inmunitario, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF, evalúe a los pacientes con riesgo de contraer una infección por el VHB para detectar indicios previos de infección por VHB. Se debe tener cuidado al recetar bloqueadores del TNF a pacientes identificados como portadores del VHB. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento en pacientes portadores del VHB que reciben terapia antivírica junto con terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Vigile cuidadosamente a los pacientes portadores del VHB que requieran tratamiento con bloqueadores del TNF para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y durante varios meses después de terminarlo. En pacientes que presentan reactivación del VHB, suspenda la administración de Adalimumab e inicie una terapia antivírica eficaz con tratamiento complementario adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores del TNF después de que la reactivación del VHB se haya controlado. Por lo tanto, tenga cuidado cuando considere la reanudación de la terapia con Adalimumab en esta situación y vigile atentamente a los pacientes.

#### Reacciones neurológicas

El uso de agentes bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab, se ha relacionado con casos poco frecuentes de aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o indicio radiográfico de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluidas la esclerosis múltiple (EM) y la neuritis óptica, y de enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Se debe tener cuidado al considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de aparición reciente; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Adalimumab. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales.

#### Reacciones hematológicas

Con el uso de bloqueadores del TNF se ha comunicado en raras ocasiones presencia de pancitopenia incluida anemia aplásica. Con la administración de Adalimumab se han notificado con poca frecuencia reacciones adversas del sistema hematológico, entre ellas, la citopenia clínicamente significativa (p. ej., trombocitopenia y leucopenia). No queda clara la relación causal entre Adalimumab y los síntomas descritos en estos informes.

Recomiende a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras reciben Adalimumab. Considere la

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

suspensión de la terapia con Adalimumab en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

#### Uso con anakinra

El uso simultáneo de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) y de otro bloqueador del TNF se ha asociado a una mayor proporción de infecciones graves y neutropenia, sin beneficios adicionales en comparación con el uso del bloqueador del TNF solo en pacientes con AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Adalimumab y anakinra.

#### Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de agudización de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y aparición de ICC con el uso de bloqueadores del TNF.

También se han observado casos de agudización de la ICC con Adalimumab. No se ha estudiado formalmente el uso de Adalimumab en pacientes con ICC; sin embargo, en los ensayos clínicos de otro bloqueador del TNF se observó un porcentaje más alto de reacciones adversas graves relacionadas con la ICC. Se debe tener precaución al usar Adalimumab en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca y se los debe vigilar atentamente.

#### Autoinmunidad

El tratamiento con Adalimumab puede originar la formación de autoanticuerpos y, en raras ocasiones, el desarrollo de un síndrome similar al lupus. El tratamiento debe interrumpirse si el paciente presenta síntomas que sugieran un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Adalimumab.

#### Inmunizaciones

En un ensayo clínico controlado con placebo de pacientes con AR, no se detectó ninguna diferencia en la respuesta al anticuerpo antineumocócico entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab cuando la vacuna antineumocócica polisacárido y la vacuna antigripal se administraron en forma concomitante con Adalimumab. Se observaron proporciones similares de pacientes que presentaron niveles de protección de anticuerpos contra la gripe entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab; sin embargo, los títulos en conjunto para los antígenos contra la gripe fueron moderadamente inferiores en pacientes que recibieron Adalimumab.

Se desconoce su importancia clínica. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas. No existe información disponible sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en pacientes que reciben Adalimumab.

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos tengan todas las vacunas al día de acuerdo con las pautas actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas.

Se desconoce la seguridad de administrar vacunas con virus vivos o vivos atenuados a bebés que se expusieron a Adalimumab in útero. Antes de vacunar (con virus vivos o vivos atenuados) a bebés expuestos, se deben considerar los riesgos y beneficios.

#### Uso con abatacept

En ensayos controlados, la administración concurrente de los bloqueadores del TNF y abatacept estuvo asociada a una mayor proporción de infecciones graves en comparación con el uso de un bloqueador del TNF solo; la terapia combinada, comparada con el uso de un bloqueador del TNF solo, no ha demostrado un mayor beneficio clínico en el tratamiento de la AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de abatacept con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves que se describen en otras partes del prospecto comprenden:

- Infecciones graves
- Neoplasias malignas

#### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y quizás no reflejen los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes con Adalimumab fueron las reacciones en el lugar de inyección. En los ensayos controlados con placebo, el 20% de los pacientes tratados con Adalimumab presentó reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 14% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección se describieron como leves y generalmente no hubo necesidad de suspender el fármaco.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante la parte doble ciego controlada con placebo de los estudios en pacientes con AR (es decir, Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV) fue del 7% para pacientes que recibían Adalimumab y del 4% para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes por las cuales se suspendió el tratamiento con Adalimumab en estos estudios

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con AR fueron reacción de exacerbación clínica (0.7%), erupción (0.3%) y neumonía (0.3%).

### Infecciones

En las partes controladas de los 39 ensayos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice de infecciones graves fue de 4.3 cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a un índice de 2.9 cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control. Las infecciones graves observadas incluyeron neumonía, artritis séptica, infecciones posquirúrgicas y protésicas, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis.

### Tuberculosis e infecciones oportunistas

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados en pacientes con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV que incluyeron 24,605 pacientes tratados con Adalimumab el índice de tuberculosis activa comunicada fue de 0.20 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.09 cada 100 años-paciente. En un subgrupo de 10,113 pacientes estadounidenses y canadienses tratados con ADALIMUMAB, el índice de TB activa comunicada fue de 0.05 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.07 cada 100 años-paciente. Estos ensayos incluyeron informes de TB miliar, linfática, peritoneal y pulmonar. La mayoría de los casos de TB se presentaron dentro de los primeros ocho meses después de iniciar el tratamiento y pueden reflejar el recrudecimiento de una enfermedad latente. En estos ensayos clínicos globales, también se ha informado de casos de infecciones oportunistas graves con un índice general de 0.05 cada 100 años-paciente. Algunos casos de infecciones oportunistas graves y de TB han sido mortales.

### Autoanticuerpos

En los ensayos controlados de artritis reumatoide, el 12% de los pacientes tratados con ADALIMUMAB y el 7% de los pacientes tratados con placebo que no tenían anticuerpos antinucleares (ANA) al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos en la semana 24. Dos pacientes de los 3,046 tratados con ADALIMUMAB presentaron signos clínicos indicativos de aparición de síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la suspensión del tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas del sistema nervioso central ni de nefritis lúpica. Se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo con Adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

### Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se ha informado de reacciones hepáticas graves que incluyen insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben bloqueadores del TNF. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (40 mg SC cada dos semanas) en pacientes con AR, AP y EA con una duración del período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 3.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.5% de los pacientes

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratados con el control. Debido a que muchos pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que provocan elevaciones de las enzimas hepáticas (p. ej., AINE, MTX), la relación entre Adalimumab y las elevaciones de las enzimas hepáticas no está clara. En un ensayo controlado de fase 3 de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad, se produjeron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 4.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y el 1.5% de los tratados con el control (ALT más comúnmente que AST); las elevaciones observadas en los análisis de las enzimas hepáticas fueron más frecuentes entre los tratados con la combinación de Adalimumab y MTX que en los tratados con Adalimumab solo. En general, estos aumentos no hicieron necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab. No se observó ninguna elevación de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el estudio abierto de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 2 a menos de 4 años de edad.

En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg o de 80 mg y 40 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con EC con una duración del período de control de 4 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 0.9% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 0.9% de los pacientes tratados con el control. En el ensayo de fase 3 de Adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de dos pautas posológicas de mantenimiento basadas en el peso corporal tras un tratamiento de inducción basado en el peso corporal durante 52 semanas de tratamiento como máximo, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 recibían inmunosupresores concomitantes al inicio; ninguno de estos pacientes suspendió el tratamiento debido a anomalías en los resultados de los análisis de ALT. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes con CU con una duración del período de control de 1 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 1.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.0% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (dosis inicial de 80 mg y después 40 mg cada dos semanas) en pacientes con PP con una duración del período de control de 12 a 24 semanas, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 1.8% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.8% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidos de 40 mg cada semana a partir de la semana 4), en sujetos con HS con una duración del período de control de 12 a 16 semanas, se observaron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 0.3% de los sujetos tratados con Adalimumab y el 0.6 % de los tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y, a partir de la semana 1, 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con uveítis, con exposiciones de 165.4 y 119.8 años-paciente a Adalimumab y al control, respectivamente, se observaron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 2.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 2.4% de los que recibieron el control.

### Inmunogenicidad

Durante el período de 6 a 12 meses, se realizaron análisis en distintos momentos a los pacientes de los Estudios RA-I, RA-II y RA-III para detectar anticuerpos contra el Adalimumab. Aproximadamente el 5% (58 de 1,062) de los pacientes adultos con AR que

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



recibían Adalimumab presentó anticuerpos de título bajo contra el Adalimumab, que eran neutralizantes in vitro, por lo menos una vez durante el tratamiento. Los pacientes tratados con metotrexato (MTX) concomitante tuvieron un menor índice de formación de anticuerpos que los pacientes tratados con Adalimumab en monoterapia (1% frente al 12%). No se observó una correlación evidente entre la formación de anticuerpos y las reacciones adversas. Con la monoterapia, los pacientes que reciben una dosis cada dos semanas pueden presentar anticuerpos con mayor frecuencia que aquellos que la reciben semanalmente. En los pacientes que recibían la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas en monoterapia, la respuesta ACR 20 fue menor entre los pacientes que presentaban anticuerpos que en aquellos que no los presentaban. Se desconoce la inmunogenicidad de Adalimumab a largo plazo.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 16% de los tratados con Adalimumab. En pacientes que recibían MTX concomitante, la incidencia fue del 6% comparado con el 26% en el grupo que recibía monoterapia con Adalimumab. En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 7% (1 de 15) de los tratados con Adalimumab, y dicho paciente recibía MTX concomitante.

En pacientes con EA, el índice de formación de anticuerpos contra el Adalimumab en pacientes tratados con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR.

En pacientes con AP, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían monoterapia con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR. Sin embargo, en pacientes que recibían MTX concomitante, el índice fue del 7% en comparación con el 1% en pacientes con AR.

En pacientes adultos con EC, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%.

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que recibían Adalimumab, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron  $< 2$  mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico  $< 2$  mcg/ml (aproximadamente el 32% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 10%.

En pacientes con CU activa de moderada a intensa, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían Adalimumab fue del 5%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron  $< 2$  mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico  $< 2$  mcg/ml (aproximadamente el 25% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%.

En pacientes con PP, el índice de formación de anticuerpos en la monoterapia con Adalimumab fue del 8%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron  $< 2$  mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico  $< 2$  mcg/ml (aproximadamente el 25% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 40% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%. En los pacientes con PP en monoterapia con Adalimumab y que posteriormente abandonaron el tratamiento, el índice de anticuerpos contra el Adalimumab después de la repetición del tratamiento fue similar al índice observado antes de la retirada.

Se determinaron las concentraciones de anticuerpos antiAdalimumab en ensayos clínicos de sujetos afectados por HS de moderada a intensa, mediante dos análisis: un análisis original capaz de detectar anticuerpos en presencia de concentraciones séricas de Adalimumab que habían disminuido a < 2 mcg/ml, y un nuevo análisis capaz de detectar títulos de anticuerpos antiAdalimumab en todos los sujetos (con independencia de la concentración de Adalimumab). Con el ensayo original, el índice de formación de anticuerpos antiAdalimumab en sujetos tratados con Adalimumab fue del 6.5%. Entre los sujetos que suspendieron el tratamiento con Adalimumab por hasta 24 semanas y en los que los niveles séricos de Adalimumab disminuyeron posteriormente a menos de 2 mcg/ml (aproximadamente el 22% del total de sujetos estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 28%. Con el nuevo ensayo de títulos, se detectaron títulos de anticuerpos antiAdalimumab en el 61% de los sujetos con HS tratados con Adalimumab. La presencia de anticuerpos antiAdalimumab estuvo asociada a reducciones de las concentraciones séricas de Adalimumab. En general, el grado de reducción de las concentraciones séricas de Adalimumab es mayor conforme aumentan los títulos de anticuerpos antiAdalimumab.

No se observó una asociación evidente entre la formación de anticuerpos y la seguridad.

En pacientes adultos con uveítis no infecciosa se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 4.8% (12/249) de los tratados con Adalimumab. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes cuyos niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml (aproximadamente el 23% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 21.1%. Mediante un análisis capaz de determinar el título de anticuerpos antiAdalimumab en todos los pacientes, se determinaron los títulos en el 39.8% (99/249) de los pacientes adultos con uveítis no infecciosa tratados con Adalimumab. No se observó ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y los resultados de seguridad o eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados en los análisis fueron considerados positivos para los anticuerpos contra el Adalimumab o títulos, y dependen mayormente del ensayo. La incidencia observada de la positividad al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo depende mayormente de varios factores, entre ellos, la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el Adalimumab con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede brindar información equívoca.

Otras reacciones adversas

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Estudios clínicos sobre artritis reumatoide

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Adalimumab en 2,468 pacientes, que incluye 2,073 expuestos durante 6 meses, 1,497 expuestos durante un período superior a un año y 1,380 en estudios adecuados y bien controlados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV).

Adalimumab se estudió principalmente en ensayos controlados con placebo y en estudios de seguimiento a largo plazo durante un período de hasta 36 meses. La media de edad de la población era de 54 años, el 77% eran mujeres, el 91% eran blancos y presentaban artritis reumatoide activa de moderada a intensa. La mayoría de los pacientes recibieron 40 mg de Adalimumab cada dos semanas.

La Tabla 1 sintetiza las reacciones comunicadas con un porcentaje de por lo menos el 5% en pacientes tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas en comparación con el placebo y con una incidencia mayor que el placebo. En el Estudio RA-III, los tipos y frecuencias de las reacciones adversas durante la extensión abierta del segundo año fueron similares a aquellos observados en la parte doble ciego de un año.

Tabla I. Reacciones adversas informadas por  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Adalimumab durante el período controlado con placebo de los estudios de AR agrupados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III11 y RA-IV)

	Adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas	Placebo
	(N = 705)	(N = 690)
<b>Reacción adversa (término preferido)</b>		
<b>Respiratorias</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores	17%	13%
Sinusitis	11%	9%
Síndrome gripal	7%	6%
<b>Gastrointestinales</b>		
Náuseas	9%	8%
Dolor abdominal	7%	4%
<b>Análisis de laboratorio*</b>		
Análisis de laboratorio anormal	8%	7%
Hipercolesterolemia	6%	4%
Hiperlipidemia	7%	5%
Hematuria	5%	4%
Incremento de la fosfatasa alcalina	5%	3%
<b>Otras</b>		
Dolor de cabeza	12%	8%
Erupción	12%	6%
Lesión accidental	10%	8%
Reacción en el lugar de inyección**	8%	1%
Dolor de espalda	6%	4%
Infección de las vías urinarias	8%	5%
Hipertensión	5%	3%
* Las anomalías en los análisis de laboratorio se comunicaron como reacciones adversas en ensayos europeos.		
** No incluye eritema, picazón, hemorragia, dolor ni hinchazón en el lugar de inyección.		

Reacciones adversas menos comunes en estudios clínicos sobre la artritis reumatoide

Otras reacciones adversas graves poco frecuentes que no aparecen en las secciones sobre Advertencias y precauciones o Reacciones adversas y que ocurrieron con una incidencia de menos del 5% en los pacientes tratados con Adalimumab en los estudios sobre AR fueron:

Cuerpo completo: Dolor en las extremidades, dolor pélvico, cirugía, dolor torácico.

Aparato cardiovascular: Arritmias, fibrilación auricular, dolor torácico, coronariopatía, paro cardíaco, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio, palpitaciones, derrame pericárdico, pericarditis, síncope, taquicardia.

Aparato digestivo: Colecistitis, colelitiasis, esofagitis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos.

Sistema endocrino: Trastorno paratiroideo.

Sistema hemático y linfático: Agranulocitosis, policitemia.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos metabólicos y de la nutrición: Deshidratación, cicatrización anormal, cetosis, paraproteinemia, edema periférico.

Aparato locomotor: Artritis, trastorno óseo, fractura ósea (no espontánea), necrosis ósea, trastorno de las articulaciones, calambres musculares, miastenia, artritis piógena, sinovitis, trastornos de los tendones.

Neoplasia: Adenoma.

Sistema nervioso: Confusión, parestesias, hematoma subdural, temblores.

Aparato respiratorio: Asma, broncoespasmo, disnea, disminución de la función pulmonar, derrame pleural.

Sentidos especiales: Cataratas.

Trombosis: Trombosis en la pierna.

Aparato genitourinario: Cistitis, cálculo renal, trastorno menstrual.

Estudios clínicos sobre la artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes tratados con Adalimumab en los ensayos sobre artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (Estudios ITA-I y JIA-II) fueron similares en cuanto a tipo y frecuencia a las observadas en pacientes adultos. En los párrafos siguientes se describen los resultados y diferencias importantes con respecto a los adultos.

En el Estudio JIA-I, Adalimumab se estudió en 171 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad. Las reacciones adversas graves comunicadas en el estudio incluyeron neutropenia, faringitis estreptocócica, aumento de las aminotransferasas, herpes zóster, miositis, metrorragia y apendicitis. Se observaron infecciones graves en el 4% de los pacientes en el período de aproximadamente 2 años desde el inicio del tratamiento con Adalimumab, que incluyeron casos de herpes simple, neumonía, infección de las vías urinarias, faringitis y herpes zóster.

En el Estudio JIA-I, el 45% de los pacientes presentó una infección mientras recibía Adalimumab con o sin MTX concomitante en las primeras 16 semanas de tratamiento. Los tipos de infecciones comunicadas en pacientes tratados con Adalimumab fueron generalmente similares a los observados comúnmente en pacientes con AIJ poliarticular que no son tratados con bloqueadores del TNF. Después del inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes que se registraron en esta población de pacientes tratados con Adalimumab fueron dolor en el lugar de inyección y reacción en el lugar de inyección (19% y 16%, respectivamente). Un acontecimiento adverso que se informó con menos frecuencia en pacientes que recibieron Adalimumab fue el granuloma anular, que no hizo necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En las primeras 48 semanas de tratamiento en el Estudio JIA-I, se observaron reacciones de hipersensibilidad no graves en aproximadamente el 6% de los pacientes que incluyeron principalmente reacciones localizadas de hipersensibilidad alérgica y erupción alérgica.

En el Estudio JIA-I, el 10% de los pacientes tratados con Adalimumab que no tenían anticuerpos anti-ADN bicatenario al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos al cabo de 48 semanas de tratamiento. Ningún paciente presentó signos clínicos de autoinmunidad durante el ensayo clínico.

Aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con Adalimumab presentaron aumentos de creatina fosfocinasa (CPK) de leves a moderados en el Estudio JIA-I. Se observaron aumentos que superaron en 5 veces el límite superior de la normalidad en varios pacientes. Los niveles de CPK disminuyeron o regresaron a los niveles normales en todos los pacientes. La mayoría de los pacientes pudieron continuar con el tratamiento con Adalimumab sin interrupción.

En el Estudio JIA-II, se evaluó Adalimumab en 32 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg. El perfil de seguridad de esta población de pacientes fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad.

En el Estudio JIA-II, el 78% de los pacientes presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab. Estas infecciones comprendieron rinofaringitis, bronquitis, infección de las vías respiratorias superiores y otitis media, y en su mayoría fueron de intensidad leve a moderada. En el 9% de los pacientes que recibían Adalimumab en el estudio se observaron infecciones graves como caries dentales, gastroenteritis por rotavirus y varicela.

En el Estudio JIA-II, el 6% de los pacientes presentó reacciones alérgicas no graves como urticaria y erupción intermitentes, que fueron todas de intensidad leve.

#### Estudios clínicos sobre artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

Adalimumab se ha estudiado en 395 pacientes con artritis psoriásica (AP) en dos ensayos controlados con placebo y en un estudio abierto, y en 393 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) en dos estudios controlados con placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con AP y EA tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR, Estudios RA-I a IV de Adalimumab.

#### Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población adulta

Adalimumab se ha estudiado en 1,478 pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) en cuatro estudios controlados con placebo y en dos estudios de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes adultos con EC tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

#### Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adalimumab se ha evaluado en 192 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn en un estudio doble ciego (Estudio PCD-1) y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes adultos con enfermedad de Crohn. Durante las 4 semanas de la fase abierta de inducción del Estudio PCD-1, las reacciones adversas más comunes que se registraron en la población pediátrica tratada con Adalimumab fueron dolor y reacción en el lugar de inyección (6% y 5%, respectivamente). En el Estudio PCD-1, el 67% en total de los niños presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones de las vías respiratorias superiores y rinofaringitis.

En el Estudio PCD-1, el 5% en total de los niños presentó una infección grave durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones víricas, septicemia relacionada con el dispositivo (catéter), gastroenteritis, gripe H1N1 e histoplasmosis diseminada.

En el Estudio PCD-1, en el 5% de los niños se observaron reacciones alérgicas que fueron todas no graves y primordialmente de naturaleza localizada.

#### Estudios clínicos sobre colitis ulcerosa

Adalimumab se ha estudiado en 1,010 pacientes con colitis ulcerosa (CU) en dos estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes con CU tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

#### Estudios clínicos sobre psoriasis en placas

Adalimumab se ha estudiado en 1,696 sujetos con psoriasis en placas (PP) en estudios controlados con placebo y en estudios de extensión abierta.

El perfil de seguridad de los sujetos con PP tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en sujetos con AR, con las siguientes excepciones. En las partes controladas con placebo de los ensayos clínicos en sujetos con PP, los sujetos tratados con Adalimumab tuvieron una incidencia mayor de artralgia en comparación con los sujetos tratados con el control (3% frente al 1%).

#### Estudios clínicos sobre hidradenitis supurativa

Adalimumab se ha estudiado en 727 sujetos con hidradenitis supurativa (HS) en tres estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los sujetos con HS tratados con Adalimumab semanalmente concordó con el perfil de seguridad conocido de Adalimumab.

Se documentó exacerbación de la HS (definida como un aumento  $\geq 25\%$  desde el inicio en la cantidad de abscesos y nódulos inflamatorios y con un mínimo de 2 lesiones adicionales)

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en 22 (22%) de los 100 sujetos a quienes se retiró del tratamiento con Adalimumab tras la evaluación del criterio principal de valoración de la eficacia en dos estudios.

#### Estudios clínicos sobre uveítis

Adalimumab se ha evaluado en 464 pacientes adultos con uveítis (UV) en estudios controlados con placebo y de extensión abierta, y en 90 pacientes pediátricos con uveítis (estudio PUV-1). El perfil de seguridad de los pacientes con UV tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

#### Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Adalimumab. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de estas reacciones con precisión ni establecer una relación causal entre estas reacciones y la exposición a Adalimumab.

Trastornos gastrointestinales: Diverticulitis, perforaciones del intestino grueso, entre ellas, perforaciones asociadas a diverticulitis y perforaciones apendiculares asociadas a apendicitis, pancreatitis.

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

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos del sistema inmunitario: Sarcoidosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Carcinoma de las células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).

Trastornos del sistema nervioso: Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.

Trastornos respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar, embolia pulmonar.

Reacciones cutáneas: Síndrome de Stevens Johnson, vasculitis cutánea, eritema multiforme, nueva psoriasis o agudización de la psoriasis (todos los subtipos, entre ellos, pustulosa y palmoplantar), alopecia, reacción cutánea liquenoide.

Trastornos vasculares: Vasculitis sistémica, trombosis venosa profunda.

Interacciones:

Metotrexato

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían metotrexato (MTX) concomitante. Si bien el MTX redujo la depuración aparente del Adalimumab, los datos no sugieren la necesidad de ajustar las dosis de Adalimumab ni de MTX.

#### Productos biológicos

En los estudios clínicos de pacientes con AR, se observó un aumento del riesgo de infecciones graves por la combinación de bloqueadores del TNF con anakinra o abatacept, sin ningún beneficio adicional; por lo tanto, no se recomienda el uso de Adalimumab con abatacept o anakinra en pacientes con AR. También se ha observado un aumento en el índice de infecciones graves en pacientes con AR tratados con rituximab que recibieron un tratamiento posterior con un bloqueador del TNF. No existe información suficiente que permita proporcionar recomendaciones sobre el uso concomitante de Adalimumab y otros productos biológicos para el tratamiento de la AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV. No se recomienda la administración de Adalimumab junto con otros DMARD biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros bloqueadores del TNF debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras posibles interacciones farmacológicas.

#### Vacunas atenuadas

Evite el uso de vacunas atenuadas junto con Adalimumab.

#### Sustratos del citocromo P450

La formación de enzimas CYP450 se puede suprimir por el aumento de los niveles de citocinas (p. ej., TNF $\alpha$ , IL-6) durante la inflamación crónica.

Es posible que una molécula que antagoniza la actividad de las citocinas, como el Adalimumab, influya en la formación de las enzimas CYP450.

Al iniciar o suspender el tratamiento con Adalimumab en pacientes que reciben sustratos del CYP450 que tienen un índice terapéutico limitado, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., ciclosporina o teofilina), y se podría ajustar la dosis individual según sea necesario.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP) o espondilitis anquilosante (EA) es de 40 mg administrados cada dos

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

semanas. Se puede continuar usando metotrexato (MTX), otros DMARD no biológicos, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab. En el tratamiento de la AR, algunos pacientes que no reciben MTX concomitante pueden obtener beneficios adicionales al incrementar la frecuencia de la dosis de Adalimumab a 40 mg por semana.

#### Artritis idiopática juvenil o uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular o uveítis pediátrica se basa en el peso, como se muestra a continuación. Se puede continuar usando MTX, glucocorticoides, AINE y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab.

Pacientes (de 2 años de edad y mayores)	Dosis
10 kg (22 libras) a < 15 kg (33 libras)	10 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 10 mg)
15 kg (33 libras) a < 30 kg (66 libras)	20 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 20 mg)
≥ 30 kg (66 libras)	40 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 40mg)

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con AIJ poliarticular o uveítis pediátrica que tengan menos de 2 años de edad ni en los que pesen menos de 10 kg.

#### Enfermedad de Crohn en la población adulta

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), inicie una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) o MTX durante el tratamiento con Adalimumab. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con EC no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

#### Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (EC) se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Pacientes pediátricos	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4 (día 29)
17 kg (37 libras) a < 40 kg (88 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg inicialmente el día 1; y</li> <li>• 40 mg dos semanas después (día 15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg cada dos semanas</li> </ul>
≥ 40 kg (88 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos); y</li> <li>• 80 mg dos semanas después (día 15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg cada dos semanas</li> </ul>

#### Colitis ulcerosa

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), continúe con una dosis de 40 mg cada dos semanas.

Continúe únicamente con el tratamiento de Adalimumab en pacientes que hayan mostrado indicios de remisión clínica a las ocho semanas (día 57) de tratamiento. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina y 6-mercaptopurina (6-MP) durante el tratamiento con Adalimumab.

#### Psoriasis en placas o uveítis en adultos

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con psoriasis en placas (PP) o uveítis (UV) es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con PP crónica de moderada a intensa no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

#### Hidradenitis supurativa

##### Adultos

La dosis de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es de 160 mg inicialmente (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Comience a administrar 40 mg por semana dos semanas después (día 29).

##### Adolescentes

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores con Hidradenitis supurativa (HS) que pesen al menos 30 kg se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Peso corporal de pacientes adolescentes (de 12 años de edad y mayores)	Pauta posológica recomendada
30 kg (66 libras) a < 60 kg (132 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg inicialmente el día 1; y</li> <li>• 40 mg el día 8 y dosis posteriores: 40 mg cada dos semanas</li> </ul>
≥ 60 kg (132 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos);</li> <li>• 80 mg el día 15; y</li> <li>• 40 mg el día 29 y dosis posteriores: 40 mg cada semana</li> </ul>

Vigilancia para evaluar la seguridad

Antes de iniciar la administración de Adalimumab y periódicamente durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis activa y hacerles la prueba de detección de una posible infección latente.

Consideraciones generales de administración

Adalimumab debe ser usado bajo la guía y supervisión de un médico. Después de una adecuada capacitación en la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede autoinyectarse Adalimumab o un cuidador puede inyectar Adalimumab mediante la jeringa prellenada si un médico determina que es adecuado y bajo seguimiento médico, según sea necesario.

Se puede dejar Adalimumab a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 a 30 minutos antes de administrar la inyección. No retire la tapa o cubierta mientras espera a que el producto se ponga a temperatura ambiente. Antes de la administración subcutánea, revise con atención la solución presente en la jeringa prellenada o el vial monodosis para uso hospitalario a fin de descartar la presencia de partículas o cambios de color. El producto no debe utilizarse si se observan partículas o cambios de color. Adalimumab no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar todos los restos de fármaco sin usar que hayan quedado en la jeringa. NOTA: Indique a los pacientes sensibles al látex que no manipulen el protector de las jeringas precargadas de 40 mg/0.8 ml, ya que podría contener látex de caucho natural.

Indique a los pacientes que utilizan Adalimumab jeringa prellenada que se inyecten la cantidad completa de la jeringa según las indicaciones que se proporcionan en las Instrucciones de uso.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se deben administrar las inyecciones en el muslo o el abdomen, en lugares separados. Alterne los lugares de inyección y no ponga inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida o endurecida.

El vial monodosis de Adalimumab para uso hospitalario está destinado a la administración en un entorno hospitalario solamente, como un hospital, un consultorio médico o una clínica. Extraiga la dosis mediante una aguja y jeringa estériles; deberá administrarla un profesional sanitario de inmediato dentro del entorno hospitalario. Administre solamente una dosis por vial. El vial no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar los restos sin usar.

Condición de venta:

Uso institucional  
Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, Recurso de Reposición a la Resolución No. 2023055326 del 22 de noviembre de 2023, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Julio 2022, allegado mediante radicado No. 20221172148
- IPP versión Julio 2022, allegado mediante radicado No. 20221172148

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud de evaluación del recurso de reposición allegado bajo Radicado 20231324315 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra razonable los argumentos allegados por el interesado, por lo que recomienda aceptar el recurso de reposición, en consecuencia, aprobar la evaluación farmacológica, asimismo el inserto y la información para prescribir.

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

**Composición:** Cada 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

**Artritis reumatoide**

**Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes**

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**antirreumáticos modificadores de enfermedad.** Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos.

#### Artritis idiopática juvenil

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a **severa** en pacientes de 2 años de edad o mayores. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato.

#### Artritis psoriásica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con otros DMARD no biológicos.

#### Espondilitis anquilosante

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa, **quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.**

#### Enfermedad de Crohn en la población adulta

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a **severa** que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir la remisión clínica en estos pacientes si también han dejado de responder al infliximab o son intolerantes a dicho fármaco.

#### Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con enfermedad de Crohn activa de moderada a **severa** que han tenido una respuesta inadecuada a corticosteroides o a inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato.

#### Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa, de moderada a **severa**, que han tenido una respuesta inadecuada a los inmunosupresores como corticosteroides, azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP). No se ha establecido la efectividad de Adalimumab en

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes que han dejado de responder a los bloqueadores del TNF o que no los toleran.

#### Psoriasis en placas

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a severa que sean candidatos para recibir terapia sistémica o fototerapia, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia. Adalimumab debe administrarse únicamente a pacientes que vayan a ser vigilados atentamente y que tengan visitas de seguimiento periódicas con un médico.

#### Hidradenitis supurativa

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la Hidradenitis supurativa de moderada a severa en pacientes de 12 años de edad y mayores, con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional.

#### Uveítis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis intermedia, la uveítis posterior y la panuveítis no infecciosas en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores, que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas

Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV)

#### Precauciones y advertencias:

##### Infecciones graves

Los pacientes tratados con Adalimumab corren un mayor riesgo de presentar infecciones graves que afecten diversos lugares, sistemas, aparatos y órganos y que podrían dar lugar a la hospitalización o a la muerte. Se ha informado de infecciones oportunistas causadas por bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus, parásitos u otros patógenos oportunistas, como aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis en pacientes tratados con bloqueadores del TNF. A menudo los pacientes han presentado una patología diseminada en vez de localizada.

El uso concomitante de un bloqueador del TNF y abatacept o anakinra estuvo asociado a un mayor riesgo de infecciones graves en pacientes con artritis

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reumatoide (AR); por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adalimumab y estos productos biológicos en el tratamiento de pacientes con AR.

No debe iniciarse el tratamiento con Adalimumab en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los que tienen comorbilidades y/o los que toman inmunosupresores concomitantes (tales como corticosteroides o metotrexato) pueden correr un mayor riesgo de contraer infecciones. Considere los riesgos y los beneficios antes de iniciar el tratamiento en pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que hayan estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de una infección oportunista;
- que hayan vivido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis; o
- con enfermedades subyacentes que los puedan predisponer a infecciones.

#### Tuberculosis

Se han comunicado casos de reactivación de la tuberculosis y de nuevas infecciones por tuberculosis en pacientes que reciben Adalimumab, incluidos los pacientes que han recibido tratamiento previo para la tuberculosis activa o latente. Los informes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Evalúe a los pacientes para detectar factores de riesgo de la tuberculosis y para detectar una infección latente antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab y periódicamente durante el mismo.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección por tuberculosis latente antes de la terapia con agentes bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab, evalúe si se necesita un tratamiento para la tuberculosis latente; y considere una induración  $\geq 5$  mm como resultado positivo de la prueba de sensibilidad a la tuberculina, aun cuando el paciente haya recibido previamente la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Considere el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa para quienes no se pueda confirmar un tratamiento adecuado y en pacientes con resultado negativo en la prueba de tuberculosis latente pero que presenten factores de riesgo para una infección por tuberculosis. A pesar del tratamiento profiláctico para la tuberculosis, se han presentado casos de reactivación de la tuberculosis en pacientes tratados con Adalimumab. Se recomienda la consulta con un médico especialista en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar a decidir si es apropiado iniciar una terapia antituberculosa para un paciente en particular.



Considere seriamente la posibilidad de tuberculosis en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, especialmente en pacientes que hayan viajado anterior o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis o que hayan estado en contacto cercano con una persona que tenía tuberculosis activa.

### Vigilancia

Vigile atentamente a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Adalimumab, incluido el desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado en la prueba para detectar infección por tuberculosis latente haya sido negativo antes de iniciar la terapia. Las pruebas para detectar la infección por tuberculosis latente también pueden dar falsos negativos durante el tratamiento con Adalimumab.

Suspenda la administración de Adalimumab si el paciente contrae una infección grave o septicemia. En el caso de que un paciente contraiga una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, vigílelo atentamente, realice de inmediato un estudio diagnóstico completo apropiado para un paciente inmunodeprimido e inicie la terapia antimicrobiana apropiada.

### Infecciones micóticas invasivas

Si los pacientes presentan una enfermedad sistémica grave y viven en o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, considere una infección micótica invasiva en el diagnóstico diferencial. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Considere un tratamiento empírico antimicótico adecuado, teniendo en cuenta el riesgo de infecciones micóticas graves y los riesgos del tratamiento antimicótico, mientras se realiza un estudio diagnóstico. Para ayudar en el tratamiento de dichos pacientes, considere realizar una consulta a un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones micóticas invasivas.

### Neoplasias malignas

Considere los riesgos y beneficios de un tratamiento con bloqueadores del TNF que incluya Adalimumab antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea cáncer de piel no melanoma (NMSC) tratado con éxito o al considerar la continuación del bloqueador del TNF en pacientes que presentan una neoplasia maligna.

### Neoplasias malignas en adultos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de algunos bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, se observaron más casos de neoplasias malignas en pacientes adultos tratados con bloqueadores del TNF que en pacientes adultos

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratados con el control. Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), psoriasis en placas (PP), Hidradenitis supurativa (HS) y uveítis (UV), se observaron otras neoplasias malignas, además del cáncer de piel de tipo no melanoma (de células basales y de células escamosas), en un índice (intervalo de confianza del 95%) de 0.7 (0.48, 1.03) cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab, frente a un índice de 0.7 (0.41, 1.17) cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control (mediana de duración del tratamiento de 4 meses para los pacientes tratados con Adalimumab y 4 meses para los pacientes tratados con control). En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, las neoplasias malignas que se observaron con mayor frecuencia, además de los linfomas y del NMSC, fueron el cáncer de mama, colon, próstata, pulmón y el melanoma. Estas neoplasias malignas en pacientes tratados con Adalimumab en las partes controladas y no controladas de los estudios fueron similares en cuanto a tipo y número a lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada para edad, género y raza).

En ensayos controlados de otros bloqueadores del TNF en pacientes adultos con mayor riesgo de padecer neoplasias malignas (es decir, en pacientes con EPOC con antecedentes significativos como fumadores y pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ciclofosfamida), hubo una mayor proporción de neoplasias malignas en el grupo de los pacientes tratados con el bloqueador del TNF en comparación con el grupo de control.

### Cáncer de piel no melanoma

Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice (intervalo de confianza del 95%) del NMSC fue de 0.8 (0.52, 1.09) cada 100 años-paciente entre pacientes tratados con Adalimumab y de 0.2 (0.10, 0.59) cada 100 años-paciente entre los pacientes tratados con el control. Examine a todos los pacientes y, en particular, a los pacientes con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis que tengan antecedentes de tratamiento con PUVA, para detectar la presencia de NMSC antes y durante el tratamiento con Adalimumab.

### Linfoma y leucemia

En las partes controladas de los ensayos clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF en adultos, se observaron más casos de linfoma en pacientes tratados con bloqueadores del TNF que en los pacientes tratados con el control. En las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, se presentaron 2 linfomas entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a 1 entre 4848 pacientes tratados con el control.

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV con una mediana de duración de aproximadamente 0.7 años, incluidos 24,605 pacientes y más de 40,215 años-paciente tratados con Adalimumab, el índice de linfomas observado fue de aproximadamente 0.11 cada 100 años-paciente. Esto es aproximadamente 3 veces mayor de lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada por edad, género y raza). Los índices de linfoma en los ensayos clínicos con Adalimumab no pueden compararse con los índices de linfoma en los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y quizá no predigan los índices observados en una población de pacientes más numerosa. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, en especial aquellos que presentan una enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden correr mayores riesgos (hasta varias veces mayores) de padecer de linfoma que la población general, incluso en ausencia de los bloqueadores del TNF. Después de la comercialización se han comunicado casos de leucemia aguda y crónica asociados al uso de bloqueadores del TNF en la AR y otras indicaciones.

Incluso en ausencia de una terapia con un bloqueador del TNF, los pacientes con AR pueden correr un mayor riesgo de padecer de leucemia (aproximadamente 2 veces mayor) que la población general.

#### Neoplasias malignas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes

Se han comunicado casos de neoplasias malignas, algunos mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia 5 18 años de edad), entre los cuales se cuenta Adalimumab.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, entre ellos linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaban una serie de neoplasias malignas diferentes e incluyeron neoplasias malignas poco frecuentes generalmente asociadas a inmunodepresión y neoplasias malignas que habitualmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se presentaron después de una mediana de 30 meses de tratamiento (intervalo: 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantes. Se informó sobre estos casos después de la comercialización, y provienen de diversas fuentes, entre ellas, registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Después de la comercialización se han comunicado casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de linfocitos T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab. Estos casos han presentado un desarrollo muy agresivo de la enfermedad y han sido mortales. La mayoría de los casos informados sobre bloqueadores del TNF se presentaron en pacientes que estaban siendo tratados por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjo en varones adolescentes y adultos jóvenes.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) junto con un bloqueador del TNF antes o en el momento del diagnóstico. Se desconoce si la presencia del HSTCL está relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF combinado con estos otros inmunosupresores. Se debe considerar cuidadosamente el posible riesgo con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Adalimumab.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se ha informado de anafilaxia y edema angioneurótico tras la administración de Adalimumab. Si se presenta una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Adalimumab e iniciar una terapia adecuada. En los ensayos clínicos con Adalimumab en adultos se han observado reacciones alérgicas (p. ej., erupción alérgica, reacción anafilactoide, reacción medicamentosa fija, reacción medicamentosa no especificada y urticaria).

### Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, puede aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que sean portadores crónicos de este virus. En algunas ocasiones, la reactivación del VHB que se presenta junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha tenido consecuencias mortales. La mayoría de estos casos se presentaron en pacientes que recibían otros medicamentos concomitantes inhibidores del sistema inmunitario, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF, evalúe a los pacientes con riesgo de contraer una infección por el VHB para detectar indicios previos de infección por VHB. Se debe tener cuidado al recetar bloqueadores del TNF a pacientes identificados como portadores del VHB. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento en pacientes portadores del VHB que reciben terapia antivírica junto con terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Vigile cuidadosamente a los pacientes portadores del VHB que requieran tratamiento con bloqueadores del TNF para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y durante varios meses después de terminarlo. En pacientes que presentan reactivación del VHB, suspenda la administración de Adalimumab e inicie una terapia antivírica eficaz con tratamiento complementario adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores del TNF después de que la reactivación del VHB se haya controlado. Por lo tanto, tenga cuidado cuando considere la reanudación de la terapia con Adalimumab en esta situación y vigile atentamente a los pacientes.

### Reacciones neurológicas

El uso de agentes bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab, se ha relacionado con casos poco frecuentes de aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o indicio radiográfico de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central,

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incluidas la esclerosis múltiple (EM) y la neuritis óptica, y de enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Se debe tener cuidado al considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de aparición reciente; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Adalimumab. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales.

### Reacciones hematológicas

Con el uso de bloqueadores del TNF se ha comunicado en raras ocasiones presencia de pancitopenia incluida anemia aplásica. Con la administración de Adalimumab se han notificado con poca frecuencia reacciones adversas del sistema hematológico, entre ellas, la citopenia clínicamente significativa (p. ej., trombocitopenia y leucopenia). No queda clara la relación causal entre Adalimumab y los síntomas descritos en estos informes.

Recomiende a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras reciben Adalimumab. Considere la suspensión de la terapia con Adalimumab en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

### Uso con anakinra

El uso simultáneo de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) y de otro bloqueador del TNF se ha asociado a una mayor proporción de infecciones graves y neutropenia, sin beneficios adicionales en comparación con el uso del bloqueador del TNF solo en pacientes con AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Adalimumab y anakinra.

### Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de agudización de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y aparición de ICC con el uso de bloqueadores del TNF.

También se han observado casos de agudización de la ICC con Adalimumab. No se ha estudiado formalmente el uso de Adalimumab en pacientes con ICC; sin embargo, en los ensayos clínicos de otro bloqueador del TNF se observó un porcentaje más alto de reacciones adversas graves relacionadas con la ICC. Se debe tener precaución al usar Adalimumab en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca y se los debe vigilar atentamente.

### Autoinmunidad

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con Adalimumab puede originar la formación de autoanticuerpos y, en raras ocasiones, el desarrollo de un síndrome similar al lupus. El tratamiento debe interrumpirse si el paciente presenta síntomas que sugieran un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Adalimumab.

### **Inmunizaciones**

En un ensayo clínico controlado con placebo de pacientes con AR, no se detectó ninguna diferencia en la respuesta al anticuerpo antineumocócico entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab cuando la vacuna antineumocócica polisacárido y la vacuna antigripal se administraron en forma concomitante con Adalimumab. Se observaron proporciones similares de pacientes que presentaron niveles de protección de anticuerpos contra la gripe entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab; sin embargo, los títulos en conjunto para los antígenos contra la gripe fueron moderadamente inferiores en pacientes que recibieron Adalimumab.

Se desconoce su importancia clínica. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas. No existe información disponible sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en pacientes que reciben Adalimumab.

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos tengan todas las vacunas al día de acuerdo con las pautas actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas.

Se desconoce la seguridad de administrar vacunas con virus vivos o vivos atenuados a bebés que se expusieron a Adalimumab in útero. Antes de vacunar (con virus vivos o vivos atenuados) a bebés expuestos, se deben considerar los riesgos y beneficios.

### **Uso con abatacept**

En ensayos controlados, la administración concurrente de los bloqueadores del TNF y abatacept estuvo asociada a una mayor proporción de infecciones graves en comparación con el uso de un bloqueador del TNF solo; la terapia combinada, comparada con el uso de un bloqueador del TNF solo, no ha demostrado un mayor beneficio clínico en el tratamiento de la AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de abatacept con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab.

### **Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más graves que se describen en otras partes del prospecto comprenden:

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Infecciones graves
- Neoplasias malignas

### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y quizás no reflejen los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes con Adalimumab fueron las reacciones en el lugar de inyección. En los ensayos controlados con placebo, el 20% de los pacientes tratados con Adalimumab presentó reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 14% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección se describieron como leves y generalmente no hubo necesidad de suspender el fármaco.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante la parte doble ciego controlada con placebo de los estudios en pacientes con AR (es decir, Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV) fue del 7% para pacientes que recibían Adalimumab y del 4% para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes por las cuales se suspendió el tratamiento con Adalimumab en estos estudios con AR fueron reacción de exacerbación clínica (0.7%), erupción (0.3%) y neumonía (0.3%).

### Infecciones

En las partes controladas de los 39 ensayos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice de infecciones graves fue de 4.3 cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a un índice de 2.9 cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control. Las infecciones graves observadas incluyeron neumonía, artritis séptica, infecciones posquirúrgicas y protésicas, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis.

### Tuberculosis e infecciones oportunistas

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados en pacientes con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV que incluyeron 24,605 pacientes tratados con Adalimumab el índice de tuberculosis activa comunicada fue de 0.20 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.09 cada 100 años-paciente. En un subgrupo de 10,113 pacientes estadounidenses y canadienses tratados con ADALIMUMAB, el índice de TB activa comunicada fue de 0.05 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.07 cada 100 años-paciente. Estos ensayos incluyeron informes de TB miliar, linfática, peritoneal y pulmonar. La mayoría de los casos de TB se presentaron dentro de los primeros ocho meses

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

después de iniciar el tratamiento y pueden reflejar el recrudecimiento de una enfermedad latente. En estos ensayos clínicos globales, también se ha informado de casos de infecciones oportunistas graves con un índice general de 0.05 cada 100 años-paciente. Algunos casos de infecciones oportunistas graves y de TB han sido mortales.

#### Autoanticuerpos

En los ensayos controlados de artritis reumatoide, el 12% de los pacientes tratados con ADALIMUMAB y el 7% de los pacientes tratados con placebo que no tenían anticuerpos antinucleares (ANA) al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos en la semana 24. Dos pacientes de los 3,046 tratados con ADALIMUMAB presentaron signos clínicos indicativos de aparición de síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la suspensión del tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas del sistema nervioso central ni de nefritis lúpica. Se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo con Adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

#### Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se ha informado de reacciones hepáticas graves que incluyen insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben bloqueadores del TNF. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (40 mg SC cada dos semanas) en pacientes con AR, AP y EA con una duración del período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 3.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.5% de los pacientes tratados con el control. Debido a que muchos pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que provocan elevaciones de las enzimas hepáticas (p. ej., AINE, MTX), la relación entre Adalimumab y las elevaciones de las enzimas hepáticas no está clara. En un ensayo controlado de fase 3 de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad, se produjeron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 4.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y el 1.5% de los tratados con el control (ALT más comúnmente que AST); las elevaciones observadas en los análisis de las enzimas hepáticas fueron más frecuentes entre los tratados con la combinación de Adalimumab y MTX que en los tratados con Adalimumab solo. En general, estos aumentos no hicieron necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab. No se observó ninguna elevación de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el estudio abierto de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 2 a menos de 4 años de edad.

En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg o de 80 mg y 40 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con EC con una duración del período de control de 4 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 0.9% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 0.9% de los pacientes tratados con el control. En el ensayo de fase 3 de Adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de dos pautas posológicas de mantenimiento basadas en el peso corporal tras un tratamiento de inducción basado en el peso

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



corporal durante 52 semanas de tratamiento como máximo, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 recibían inmunosupresores concomitantes al inicio; ninguno de estos pacientes suspendió el tratamiento debido a anomalías en los resultados de los análisis de ALT. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes con CU con una duración del período de control de 1 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 1.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.0% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (dosis inicial de 80 mg y después 40 mg cada dos semanas) en pacientes con PP con una duración del período de control de 12 a 24 semanas, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 1.8% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.8% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidos de 40 mg cada semana a partir de la semana 4), en sujetos con HS con una duración del período de control de 12 a 16 semanas, se observaron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 0.3% de los sujetos tratados con Adalimumab y el 0.6 % de los tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y, a partir de la semana 1, 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con uveítis, con exposiciones de 165.4 y 119.8 años-paciente a Adalimumab y al control, respectivamente, se observaron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 2.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 2.4% de los que recibieron el control.

### Inmunogenicidad

Durante el período de 6 a 12 meses, se realizaron análisis en distintos momentos a los pacientes de los Estudios RA-I, RA-II y RA-III para detectar anticuerpos contra el Adalimumab. Aproximadamente el 5% (58 de 1,062) de los pacientes adultos con AR que recibían Adalimumab presentó anticuerpos de título bajo contra el Adalimumab, que eran neutralizantes in vitro, por lo menos una vez durante el tratamiento. Los pacientes tratados con metotrexato (MTX) concomitante tuvieron un menor índice de formación de anticuerpos que los pacientes tratados con Adalimumab en monoterapia (1% frente al 12%). No se observó una correlación evidente entre la formación de anticuerpos y las reacciones adversas. Con la monoterapia, los pacientes que reciben una dosis cada dos semanas pueden presentar anticuerpos con mayor frecuencia que aquellos que la reciben semanalmente. En los pacientes que recibían la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas en monoterapia, la respuesta ACR 20 fue menor entre los pacientes que presentaban anticuerpos que en aquellos que no los presentaban. Se desconoce la inmunogenicidad de Adalimumab a largo plazo.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 16% de los tratados con Adalimumab. En pacientes que recibían MTX concomitante, la incidencia fue del 6% comparado con el 26% en el grupo que recibía monoterapia con Adalimumab. En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 7%

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(1 de 15) de los tratados con Adalimumab, y dicho paciente recibía MTX concomitante.

En pacientes con EA, el índice de formación de anticuerpos contra el Adalimumab en pacientes tratados con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR.

En pacientes con AP, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían monoterapia con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR. Sin embargo, en pacientes que recibían MTX concomitante, el índice fue del 7% en comparación con el 1% en pacientes con AR.

En pacientes adultos con EC, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%. En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que recibían Adalimumab, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron  $< 2$  mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico  $< 2$  mcg/ml (aproximadamente el 32% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 10%.

En pacientes con CU activa de moderada a intensa, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían Adalimumab fue del 5%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron  $< 2$  mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico  $< 2$  mcg/ml (aproximadamente el 25% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%.

En pacientes con PP, el índice de formación de anticuerpos en la monoterapia con Adalimumab fue del 8%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron  $< 2$  mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico  $< 2$  mcg/ml (aproximadamente el 40% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%. En los pacientes con PP en monoterapia con Adalimumab y que posteriormente abandonaron el tratamiento, el índice de anticuerpos contra el Adalimumab después de la repetición del tratamiento fue similar al índice observado antes de la retirada.

Se determinaron las concentraciones de anticuerpos antiAdalimumab en ensayos clínicos de sujetos afectados por HS de moderada a intensa, mediante dos análisis: un análisis original capaz de detectar anticuerpos en presencia de concentraciones séricas de Adalimumab que habían disminuido a  $< 2$  mcg/ml, y un nuevo análisis capaz de detectar títulos de anticuerpos antiAdalimumab en todos los sujetos (con independencia de la concentración de Adalimumab). Con el ensayo original, el índice de formación de anticuerpos antiAdalimumab en sujetos tratados con Adalimumab fue del 6.5%. Entre los sujetos que suspendieron el tratamiento con Adalimumab por hasta 24 semanas y en los que los niveles séricos de Adalimumab disminuyeron posteriormente a menos de 2 mcg/ml (aproximadamente el 22% del total de sujetos

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 28%. Con el nuevo ensayo de títulos, se detectaron títulos de anticuerpos antiAdalimumab en el 61% de los sujetos con HS tratados con Adalimumab. La presencia de anticuerpos antiAdalimumab estuvo asociada a reducciones de las concentraciones séricas de Adalimumab. En general, el grado de reducción de las concentraciones séricas de Adalimumab es mayor conforme aumentan los títulos de anticuerpos antiAdalimumab.

No se observó una asociación evidente entre la formación de anticuerpos y la seguridad.

En pacientes adultos con uveítis no infecciosa se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 4.8% (12/249) de los tratados con Adalimumab. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes cuyos niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml (aproximadamente el 23% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 21.1%. Mediante un análisis capaz de determinar el título de anticuerpos antiAdalimumab en todos los pacientes, se determinaron los títulos en el 39.8% (99/249) de los pacientes adultos con uveítis no infecciosa tratados con Adalimumab. No se observó ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y los resultados de seguridad o eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados en los análisis fueron considerados positivos para los anticuerpos contra el Adalimumab o títulos, y dependen mayormente del ensayo. La incidencia observada de la positividad al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo depende mayormente de varios factores, entre ellos, la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el Adalimumab con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede brindar información equívoca.

#### Otras reacciones adversas

##### Estudios clínicos sobre artritis reumatoide

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Adalimumab en 2,468 pacientes, que incluye 2,073 expuestos durante 6 meses, 1,497 expuestos durante un período superior a un año y 1,380 en estudios adecuados y bien controlados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV).

Adalimumab se estudió principalmente en ensayos controlados con placebo y en estudios de seguimiento a largo plazo durante un periodo de hasta 36 meses. La media de edad de la población era de 54 años, el 77% eran mujeres, el 91% eran blancos y presentaban artritis reumatoide activa de moderada a intensa. La mayoría de los pacientes recibieron 40 mg de Adalimumab cada dos semanas.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Tabla 1 sintetiza las reacciones comunicadas con un porcentaje de por lo menos el 5% en pacientes tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas en comparación con el placebo y con una incidencia mayor que el placebo. En el Estudio RA-III, los tipos y frecuencias de las reacciones adversas durante la extensión abierta del segundo año fueron similares a aquellos observados en la parte doble ciego de un año.

**Tabla I. Reacciones adversas informadas por  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Adalimumab durante el período controlado con placebo de los estudios de AR agrupados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III11 y RA-IV)**

	Adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas (N = 705)	Placebo (N = 690)
<b>Reacción adversa (término preferido)</b>		
<b>Respiratorias</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores	17%	13%
Sinusitis	11%	9%
Síndrome gripal	7%	6%
<b>Gastrointestinales</b>		
Náuseas	9%	8%
Dolor abdominal	7%	4%
<b>Análisis de laboratorio*</b>		
Análisis de laboratorio anormal	8%	7%
Hipercolesterolemia	6%	4%
Hiperlipidemia	7%	5%
Hematuria	5%	4%
Incremento de la fosfatasa alcalina	5%	3%
<b>Otras</b>		
Dolor de cabeza	12%	8%
Erupción	12%	6%
Lesión accidental	10%	8%
Reacción en el lugar de inyección**	8%	1%
Dolor de espalda	6%	4%
Infección de las vías urinarias	8%	5%
Hipertensión	5%	3%
* Las anomalías en los análisis de laboratorio se comunicaron como reacciones adversas en ensayos europeos.		
** No incluye eritema, picazón, hemorragia, dolor ni hinchazón en el lugar de inyección.		

**Reacciones adversas menos comunes en estudios clínicos sobre la artritis reumatoide**

Otras reacciones adversas graves poco frecuentes que no aparecen en las secciones sobre Advertencias y precauciones o Reacciones adversas y que ocurrieron con una incidencia de menos del 5% en los pacientes tratados con Adalimumab en los estudios sobre AR fueron:

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Cuerpo completo:** Dolor en las extremidades, dolor pélvico, cirugía, dolor torácico.

**Aparato cardiovascular:** Arritmias, fibrilación auricular, dolor torácico, coronariopatía, paro cardíaco, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio, palpitaciones, derrame pericárdico, pericarditis, síncope, taquicardia.

**Aparato digestivo:** Colecistitis, colelitiasis, esofagitis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos.

**Sistema endocrino:** Trastorno paratiroideo.

**Sistema hemático y linfático:** Agranulocitosis, policitemia.

**Trastornos metabólicos y de la nutrición:** Deshidratación, cicatrización anormal, cetosis, paraproteinemia, edema periférico.

**Aparato locomotor:** Artritis, trastorno óseo, fractura ósea (no espontánea), necrosis ósea, trastorno de las articulaciones, calambres musculares, miastenia, artritis piógena, sinovitis, trastornos de los tendones.

**Neoplasia:** Adenoma.

**Sistema nervioso:** Confusión, parestesias, hematoma subdural, temblores.

**Aparato respiratorio:** Asma, broncoespasmo, disnea, disminución de la función pulmonar, derrame pleural.

**Sentidos especiales:** Cataratas.

**Trombosis:** Trombosis en la pierna.

**Aparato genitourinario:** Cistitis, cálculo renal, trastorno menstrual.

**Estudios clínicos sobre la artritis idiopática juvenil**

En general, las reacciones adversas en pacientes tratados con Adalimumab en los ensayos sobre artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (Estudios ITA-I y JIA-II) fueron similares en cuanto a tipo y frecuencia a las observadas en pacientes adultos. En los párrafos siguientes se describen los resultados y diferencias importantes con respecto a los adultos.

En el Estudio JIA-I, Adalimumab se estudió en 171 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad. Las reacciones adversas graves comunicadas en el estudio incluyeron neutropenia, faringitis estreptocócica, aumento de las aminotransferasas, herpes zóster, miositis, metrorragia y apendicitis. Se observaron infecciones graves en el 4% de los pacientes en el período de aproximadamente 2

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

años desde el inicio del tratamiento con Adalimumab, que incluyeron casos de herpes simple, neumonía, infección de las vías urinarias, faringitis y herpes zóster. En el Estudio JIA-I, el 45% de los pacientes presentó una infección mientras recibía Adalimumab con o sin MTX concomitante en las primeras 16 semanas de tratamiento. Los tipos de infecciones comunicadas en pacientes tratados con Adalimumab fueron generalmente similares a los observados comúnmente en pacientes con AIJ poliarticular que no son tratados con bloqueadores del TNF. Después del inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes que se registraron en esta población de pacientes tratados con Adalimumab fueron dolor en el lugar de inyección y reacción en el lugar de inyección (19% y 16%, respectivamente). Un acontecimiento adverso que se informó con menos frecuencia en pacientes que recibieron Adalimumab fue el granuloma anular, que no hizo necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab.

En las primeras 48 semanas de tratamiento en el Estudio JIA-I, se observaron reacciones de hipersensibilidad no graves en aproximadamente el 6% de los pacientes que incluyeron principalmente reacciones localizadas de hipersensibilidad alérgica y erupción alérgica.

En el Estudio JIA-I, el 10% de los pacientes tratados con Adalimumab que no tenían anticuerpos anti-ADN bicatenario al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos al cabo de 48 semanas de tratamiento. Ningún paciente presentó signos clínicos de autoinmunidad durante el ensayo clínico.

Aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con Adalimumab presentaron aumentos de creatina fosfoquinasa (CPK) de leves a moderados en el Estudio JIA-I. Se observaron aumentos que superaron en 5 veces el límite superior de la normalidad en varios pacientes. Los niveles de CPK disminuyeron o regresaron a los niveles normales en todos los pacientes. La mayoría de los pacientes pudieron continuar con el tratamiento con Adalimumab sin interrupción.

En el Estudio JIA-II, se evaluó Adalimumab en 32 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg. El perfil de seguridad de esta población de pacientes fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad.

En el Estudio JIA-II, el 78% de los pacientes presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab. Estas infecciones comprendieron rinofaringitis, bronquitis, infección de las vías respiratorias superiores y otitis media, y en su mayoría fueron de intensidad leve a moderada. En el 9% de los pacientes que recibían Adalimumab en el estudio se observaron infecciones graves como caries dentales, gastroenteritis por rotavirus y varicela.

En el Estudio JIA-II, el 6% de los pacientes presentó reacciones alérgicas no graves como urticaria y erupción intermitentes, que fueron todas de intensidad leve.

### **Estudios clínicos sobre artritis psoriásica y espondilitis anquilosante**

Adalimumab se ha estudiado en 395 pacientes con artritis psoriásica (AP) en dos ensayos controlados con placebo y en un estudio abierto, y en 393 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) en dos estudios controlados con placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con AP y EA tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR, Estudios RA-I a IV de Adalimumab.

### **Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población adulta**

Adalimumab se ha estudiado en 1,478 pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) en cuatro estudios controlados con placebo y en dos estudios de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes adultos con EC tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

### **Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población pediátrica**

Adalimumab se ha evaluado en 192 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn en un estudio doble ciego (Estudio PCD-1) y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes adultos con enfermedad de Crohn.

Durante las 4 semanas de la fase abierta de inducción del Estudio PCD-1, las reacciones adversas más comunes que se registraron en la población pediátrica tratada con Adalimumab fueron dolor y reacción en el lugar de inyección (6% y 5%, respectivamente).

En el Estudio PCD-1, el 67% en total de los niños presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones de las vías respiratorias superiores y rinfaringitis.

En el Estudio PCD-1, el 5% en total de los niños presentó una infección grave durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones víricas, septicemia relacionada con el dispositivo (catéter), gastroenteritis, gripe H1N1 e histoplasmosis diseminada.

En el Estudio PCD-1, en el 5% de los niños se observaron reacciones alérgicas que fueron todas no graves y primordialmente de naturaleza localizada.

### **Estudios clínicos sobre colitis ulcerosa**

Adalimumab se ha estudiado en 1,010 pacientes con colitis ulcerosa (CU) en dos estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes con CU tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

### **Estudios clínicos sobre psoriasis en placas**

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Adalimumab se ha estudiado en 1,696 sujetos con psoriasis en placas (PP) en estudios controlados con placebo y en estudios de extensión abierta.**

**El perfil de seguridad de los sujetos con PP tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en sujetos con AR, con las siguientes excepciones. En las partes controladas con placebo de los ensayos clínicos en sujetos con PP, los sujetos tratados con Adalimumab tuvieron una incidencia mayor de artralgia en comparación con los sujetos tratados con el control (3% frente al 1%).**

#### **Estudios clínicos sobre hidradenitis supurativa**

**Adalimumab se ha estudiado en 727 sujetos con hidradenitis supurativa (HS) en tres estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los sujetos con HS tratados con Adalimumab semanalmente concordó con el perfil de seguridad conocido de Adalimumab.**

**Se documentó exacerbación de la HS (definida como un aumento  $\geq 25\%$  desde el inicio en la cantidad de abscesos y nódulos inflamatorios y con un mínimo de 2 lesiones adicionales) en 22 (22%) de los 100 sujetos a quienes se retiró del tratamiento con Adalimumab tras la evaluación del criterio principal de valoración de la eficacia en dos estudios.**

#### **Estudios clínicos sobre uveítis**

**Adalimumab se ha evaluado en 464 pacientes adultos con uveítis (UV) en estudios controlados con placebo y de extensión abierta, y en 90 pacientes pediátricos con uveítis (estudio PUV-1). El perfil de seguridad de los pacientes con UV tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.**

#### **Experiencia posterior a la comercialización**

**Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Adalimumab. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de estas reacciones con precisión ni establecer una relación causal entre estas reacciones y la exposición a Adalimumab.**

**Trastornos gastrointestinales: Diverticulitis, perforaciones del intestino grueso, entre ellas, perforaciones asociadas a diverticulitis y perforaciones apendiculares asociadas a apendicitis, pancreatitis.**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Pirexia.**

**Trastornos hepato biliares: Insuficiencia hepática, hepatitis.**

**Trastornos del sistema inmunitario: Sarcoidosis.**

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):**  
**Carcinoma de las células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).**

**Trastornos del sistema nervioso: Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.**

**Trastornos respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar, embolia pulmonar.**

**Reacciones cutáneas: Síndrome de Stevens Johnson, vasculitis cutánea, eritema multiforme, nueva psoriasis o agudización de la psoriasis (todos los subtipos, entre ellos, pustulosa y palmoplantar), alopecia, reacción cutánea liquenoide.**

**Trastornos vasculares: Vasculitis sistémica, trombosis venosa profunda.**

**Interacciones:**

**Metotrexato**

Adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían metotrexato (MTX) concomitante. Si bien el MTX redujo la depuración aparente del Adalimumab, los datos no sugieren la necesidad de ajustar las dosis de Adalimumab ni de MTX.

**Productos biológicos**

En los estudios clínicos de pacientes con AR, se observó un aumento del riesgo de infecciones graves por la combinación de bloqueadores del TNF con anakinra o abatacept, sin ningún beneficio adicional; por lo tanto, no se recomienda el uso de Adalimumab con abatacept o anakinra en pacientes con AR. También se ha observado un aumento en el índice de infecciones graves en pacientes con AR tratados con rituximab que recibieron un tratamiento posterior con un bloqueador del TNF. No existe información suficiente que permita proporcionar recomendaciones sobre el uso concomitante de Adalimumab y otros productos biológicos para el tratamiento de la AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV. No se recomienda la administración de Adalimumab junto con otros DMARD biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros bloqueadores del TNF debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras posibles interacciones farmacológicas.

**Vacunas atenuadas**

**Evite el uso de vacunas atenuadas junto con Adalimumab.**

**Sustratos del citocromo P450**

**La formación de enzimas CYP450 se puede suprimir por el aumento de los niveles de citocinas (p. ej., TNF $\alpha$ , IL-6) durante la inflamación crónica.**

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Es posible que una molécula que antagoniza la actividad de las citocinas, como el Adalimumab, influya en la formación de las enzimas CYP450.

Al iniciar o suspender el tratamiento con Adalimumab en pacientes que reciben sustratos del CYP450 que tienen un índice terapéutico limitado, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., ciclosporina o teofilina), y se podría ajustar la dosis individual según sea necesario.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP) o espondilitis anquilosante (EA) es de 40 mg administrados cada dos semanas. Se puede continuar usando metotrexato (MTX), otros DMARD no biológicos, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab. En el tratamiento de la AR, algunos pacientes que no reciben MTX concomitante pueden obtener beneficios adicionales al incrementar la frecuencia de la dosis de Adalimumab a 40 mg por semana.

Artritis idiopática juvenil o uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular o uveítis pediátrica se basa en el peso, como se muestra a continuación. Se puede continuar usando MTX, glucocorticoides, AINE y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab.

Pacientes (de 2 años de edad y mayores)	Dosis
10 kg (22 libras) a < 15 kg (33 libras)	10 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 10 mg)
15 kg (33 libras) a < 30 kg (66 libras)	20 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 20 mg)
≥ 30 kg (66 libras)	40 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 40mg)

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con AIJ poliarticular o uveítis pediátrica que tengan menos de 2 años de edad ni en los que pesen menos de 10 kg.

#### Enfermedad de Crohn en la población adulta

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), inicie una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) o MTX durante el tratamiento con Adalimumab. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con EC no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

#### Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (EC) se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Pacientes pediátricos	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4 (día 29)
17 kg (37 libras) a < 40 kg (88 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg inicialmente el día 1; y</li> <li>• 40 mg dos semanas después (día 15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg cada dos semanas</li> </ul>
≥ 40 kg (88 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos); y</li> <li>• 80 mg dos semanas después (día 15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg cada dos semanas</li> </ul>

#### Colitis ulcerosa

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), continúe con una dosis de 40 mg cada dos semanas.

Continúe únicamente con el tratamiento de Adalimumab en pacientes que hayan mostrado indicios de remisión clínica a las ocho semanas (día 57) de tratamiento. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina y 6-mercaptopurina (6-MP) durante el tratamiento con Adalimumab.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Psoriasis en placas o uveítis en adultos

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con psoriasis en placas (PP) o uveítis (UV) es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con PP crónica de moderada a intensa no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

## Hidradenitis supurativa

### Adultos

La dosis de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es de 160 mg inicialmente (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Comience a administrar 40 mg por semana dos semanas después (día 29).

### Adolescentes

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores con Hidradenitis supurativa (HS) que pesen al menos 30 kg se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Peso corporal de pacientes adolescentes (de 12 años de edad y mayores)	Pauta posológica recomendada
30 kg (66 libras) a < 60 kg (132 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg inicialmente el día 1; y</li> <li>• 40 mg el día 8 y dosis posteriores: 40 mg cada dos semanas</li> </ul>
≥ 60 kg (132 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos);</li> <li>• 80 mg el día 15; y</li> <li>• 40 mg el día 29 y dosis posteriores: 40 mg cada semana</li> </ul>

## Vigilancia para evaluar la seguridad

Antes de iniciar la administración de Adalimumab y periódicamente durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis activa y hacerles la prueba de detección de una posible infección latente.

## Consideraciones generales de administración

Adalimumab debe ser usado bajo la guía y supervisión de un médico. Después de una adecuada capacitación en la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede autoinyectarse Adalimumab o un cuidador puede inyectar Adalimumab mediante la

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

jeringa prellenada si un médico determina que es adecuado y bajo seguimiento médico, según sea necesario.

Se puede dejar Adalimumab a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 a 30 minutos antes de administrar la inyección. No retire la tapa o cubierta mientras espera a que el producto se ponga a temperatura ambiente. Antes de la administración subcutánea, revise con atención la solución presente en la jeringa prellenada o el vial monodosis para uso hospitalario a fin de descartar la presencia de partículas o cambios de color. El producto no debe utilizarse si se observan partículas o cambios de color. Adalimumab no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar todos los restos de fármaco sin usar que hayan quedado en la jeringa. **NOTA:** Indique a los pacientes sensibles al látex que no manipulen el protector de las jeringas precargadas de 40 mg/0.8 ml, ya que podría contener látex de caucho natural.

Indique a los pacientes que utilizan Adalimumab jeringa prellenada que se inyecten la cantidad completa de la jeringa según las indicaciones que se proporcionan en las Instrucciones de uso.

Se deben administrar las inyecciones en el muslo o el abdomen, en lugares separados. Alterne los lugares de inyección y no ponga inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida o endurecida.

El vial monodosis de Adalimumab para uso hospitalario está destinado a la administración en un entorno hospitalario solamente, como un hospital, un consultorio médico o una clínica. Extraiga la dosis mediante una aguja y jeringa estériles; deberá administrarla un profesional sanitario de inmediato dentro del entorno hospitalario. Administre solamente una dosis por vial. El vial no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar los restos sin usar.

**Condición de venta:**

**Uso institucional**  
**Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10 y 8.1.13.0.N30**

**Finalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto versión Julio 2022 y la información para prescribir versión Julio 2022, allegados mediante Radicado No. 20221172148.**

### **3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**

#### **3.4.1. Medicamentos de síntesis**

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.4.1.1. VERZENIO 50MG

Expediente : 20187782  
Radicado : 20211188661 / 20221153523 / 20231216013  
Fecha : 14/08/2023  
Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abemaciclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (hr+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, Recurso de Reposición a la Resolución No. 2023034110 del 26 de julio de 2023, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en atención al recurso de reposición contra la Resolución No 2023034110 del 26 de julio de 2023 que niega la solicitud de modificación de indicaciones para Verzenio® 50 mg principio activo abemaciclib para el tratamiento “*En cáncer de mama temprano: En combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, ganglio positivo y con alto riesgo de recurrencia*”, la Sala encuentra que el último corte analizado de fecha de julio de 2023 con una media de 54 meses de seguimiento, los desenlaces primarios IDFS y DRFS se mantuvieron con cocientes de riesgos instantáneos de 0,680 (IC del 95%, 0,599 a 0,772) para la IDFS y de 0,675 (IC del 95%, 0,588 a 0,774) para la DRFS a favor de abemaciclib. La sobrevida global aun permacene inmadura, la cual tuvo un discreto descenso en HR 0,929 (IC 95%: 0,748 - 1,153, p = 0,503) a HR 0,90 (IC:95%

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

0.74 - 1.08). Adicionalmente, en el análisis de calidad de vida no se observaron cambios importantes con respecto al grupo control, el perfil de seguridad evidenció un mayor número de eventos adverso (gastrointestinales tipo diarreicos) y los ya conocidos para abemaciclib.

Con base en la nueva información del estudio MonarchE (NCT03155997), teniendo en cuenta que es un cáncer de mama con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, ganglio positivo y con alto riesgo de recurrencia de etapa temprana en que apenas se observa una incipiente separación de las curvas en sobrevida global con incremento progresivo del HR en variables subrogadas, sin mayores cambios en la calidad de vida y perfil de seguridad conocido sin otras señales importantes, la Sala recomienda aceptar el recurso de reposición con la siguiente indicación así:

**Cáncer de mama temprano:**

**Abemaciclib (Verzenio®) está indicado en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia.**

**Los pacientes con alto riesgo de recurrencia deben tener las siguientes características clínicas y patológicas:**

**•4 o más metástasis de ganglio linfático axilar o,**

**•En pacientes con 1-3 ganglio linfático positivos, el tumor debe ser  $\geq 5$  cm o Ki-67  $\geq 20\%$  o el tumor debe ser de Grado 3.**

**En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa debe combinarse con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante.**

**\*No se ha demostrado que la administración de abemaciclib (Verzenio®) en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.**

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

### 3.4.2. Medicamentos biológicos

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.4.2.1. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente: 20085509  
Radicado: 20211188752 / 20221122715 / 20231174301 / 20241006440  
Fecha: 15/01/2024  
Interesado: Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

#### Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

#### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (TPP), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### Linfoma de Hodgkin clásico (CLH)

Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (taph) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

#### Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

#### Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

#### Cáncer colorrectal

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (crc, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (msi-h) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR)".

#### Cáncer de mama triple negativo

Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

#### Cáncer de cérvix

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen pd-I1 con una CPS  $\geq 1$ .

Contraindicaciones: (Del Registro)

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora revocatoria directa con el fin de:

1. Revocar la Resolución No 2023027830 del 23 de Junio de 2023 y de la Resolución 2023060617 del 26 de Diciembre de 2023, por medio de las cuales se niega una ampliación de indicaciones, de inserto e información para prescribir del producto Keytruda y niega el recurso de reposición respectivamente.
2. Como consecuencia de lo anterior, APROBAR la modificación de ampliación de indicaciones, incluyendo, además de las ya aprobadas, la siguiente indicación: "KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía."
3. APROBAR la actualización de Dosificación y eventos adversos relacionados con la nueva indicación.
4. De no llegarse a acceder a las anteriores peticiones, respetuosamente solicitamos a su Despacho que nos informe las razones bajo las cuales fueron aprobados otros principios activos y otros carcinomas basados en el beneficio clínico medido por criterios de valoración diferentes a la Sobrevida Global, frente a las cuales KEYTRUDA no cumpla.
5. De no llegarse a acceder a las anteriores peticiones, respetuosamente solicitamos a su Despacho que nos informe las razones por las cuales la Sala Especializada no acepta resultados clínicos basados en criterios de valoración diferentes a sobrevida global exclusivamente para Pembrolizumab y en cambio sí son aprobados protocolos de investigación clínica con base en resultados clínicos diferentes a sobrevida global, siendo el INVIMA un único ente evaluador.
6. Finalmente, solicitamos cordialmente, justificar por qué durante el proceso de evaluación del trámite en referencia, se presentaron agendamientos fuera del corte de términos, aplazamientos en el estudio y demoras en las emisiones de los correspondientes actos administrativos, aun cuando la norma prevé que los mismos

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

solo se darán por razones de salud pública y se debe publicar una justificación de los aplazamientos

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211188752, 20221122715, 20231174301 y 20241006440 se solicita revocatoria directa frente a la Resolución No 2023027830 del 23 de Junio de 2023 y de la Resolución 2023060617 del 26 de Diciembre de 2023, por medio de las cuales se negó una ampliación de indicaciones, de inserto e información para prescribir del producto Keytruda® y se niega el recurso de reposición respectivamente.

Las Resoluciones 2023027830 del 23 de junio de 2023 y 2023060617 del 26 de diciembre de 2023 fueron emitidas con base en la respuesta al Auto 2022002605 de 29 de abril, relacionado con evaluación farmacológica del principio activo pembrolizumab, para incluir la indicación “...tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía”. En el requerimiento inicial expresado en el Acta no. 03 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.2.2.4., Resolución 2023027830 del 23 de junio de 2023 se solicitó: “1) Justificar la no inclusión de un brazo en el que al tratamiento estándar se adicione pembrolizumab como parte del tratamiento neoadyuvante y un brazo en el que se adicione como parte del tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama triple negativo, lo que podría evidenciar la necesidad de adicionar pembrolizumab en las dos etapas, o si la adición de pembrolizumab en una de las dos etapas sería suficiente para el beneficio de las pacientes, evitando una parte de la exposición a los efectos adversos; 2) Evaluar el sesgo de desgaste dado por la tasa de abandono relacionada con efectos adversos que fue mayor en el grupo que recibió pembrolizumab. 3) Explicar el hecho de no encontrar diferencias en la calidad de vida cuando se encontraron diferencias en eventos adversos serios con 43.6% versus 28.5%; y 4) Presentar resultados con mayor tiempo de seguimiento del estudio KEYNOTE- 522”.

La Sala conceptuó sobre la respuesta al Auto 2022002605 de 29 de abril en el Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.1 que el interesado “informa que el análisis interino número 5 no se realizará por recomendación del Comité de evaluación de datos externo y que el análisis interino número 6 se realizará en mayo de 2023. Insiste en argumentar que los resultados hasta ahora son robustos en la variable tasa de respuesta patológica completa y sobrevida libre de eventos. Informa que el estudio KEYNOTE-522 fue diseñado para evaluar el efecto de pembrolizumab como terapia neoadyuvante y adyuvante y no consideró utilizarlo como tratamiento adicional bien fuere en adyuvancia o neoadyuvancia. Adicionalmente, informa que se realizó análisis por intención de tratar para limitar el efecto de un posible sesgo de desgaste. Además, informa que los instrumentos utilizados para evaluar el efecto sobre la calidad de vida no están diseñados para capturar el impacto que puedan tener los efectos adversos sobre la misma. La Sala considera que el estudio KEYNOTE-522

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

permite concluir que la adición de pembrolizumab en la terapia adyuvante y neoadyuvante en las pacientes incluidas en el estudio produce un aumento modesto en la tasa de respuesta patológica completa y en la prolongación de la sobrevida libre de eventos, persiste incertidumbre sobre el efecto en sobrevida global, produce un efecto neutro en las evaluaciones de calidad de vida y produce un notorio incremento en los eventos adversos serios; con este panorama la Sala considera prudente esperar resultados con mayor tiempo de seguimiento del estudio KEYNOTE-522 y/o estudios de efectividad y seguridad obtenidos en el uso del medicamento en el “mundo real”.

En la solicitud de revocatoria el interesado argumenta: 1) la importancia epidemiológica del cáncer de mama; 2) la problemática de la tasa de recaída y la necesidad de disponer de tratamientos eficaces y seguros; 3) hace referencia a los resultados intermedios del estudio soporte fundamental de la indicación solicitada KEYNOTE-522, en el que se observa diferencia en la tasa de respuesta patológica completa (494 de 784 (63%) en el grupo que recibió pembrolizumab y 217 de 390 de los que recibieron placebo (55.6%); HR 0.63) y PFS, afirma que son variables subrogadas validadas, presenta análisis de estudios clínicos en tratamiento neoadyuvantes en el que concluye “...Dadas las mejorías sustanciales en la supervivencia de pacientes individuales que alcanzan una pCR, puede ser razonablemente probable que un agente nuevo administrado con el tratamiento estándar que produce un aumento absoluto marcado en la tasa de pCR en comparación con el tratamiento estándar solo en la población de intención de tratar (es decir, todos los pacientes aleatorizados) resulte en mejorías a largo plazo en la EFS o la OS” ; 4) afirma que no son necesarios datos con mayor tiempo de seguimiento; 5) señala el no cumplimiento de los tiempos de evaluación por parte de Invima; 6) resalta la aprobación de pembrolizumab en la indicación referida por agencias de referencia y el respaldo de expertos; 7) afirma que la demora o no aprobación perjudica a pacientes y al sistema de salud, 8) la aprobación de otros medicamentos en indicaciones similares con base en diferencias en variables subrogadas, 9) que la Sala no tiene potestad para solicitar estudios de “mundo real”; y 10) propone compromiso de entregar la información de seguimiento del estudio clínico KEYNOTE-522, de acuerdo con el cronograma establecido en el protocolo del estudio (tercer trimestre de 2026).

La Sala concuerda con el interesado en reconocer 1) la importancia epidemiológica del cáncer de seno triple negativo y la problemática de las tasas de recaídas; 2) la utilidad de disponer prontamente de tratamientos eficaces y seguros; 3) la necesidad de mejorar los tiempos de evaluación en Invima.

La Sala aclara que construye los conceptos de manera autónoma e integral, caso a caso, con base en su leal saber y entender del estado del arte y la información allegada por los interesados; a la vez que reconoce la importancia para pacientes y el sistema de salud de disponer de tratamientos eficaces y seguros, también identifica el problema que significa para los mismos el ingreso al mercado de medicamentos para los cuales existe incertidumbre sobre el balance beneficio/riesgo. Este dilema ha llevado a que desde hace varias décadas en países

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con alto desarrollo de industria farmacéutica y alta capacidad de vigilancia se esté implementado, como política de Estado (con el doble propósito de acelerar el acceso a tratamientos y estimular la industria farmacéutica), la flexibilización de exigencias reguladoras para demostrar eficacia y seguridad; flexibilización que incluye la aprobación de comercialización con base en estudios en fases tempranas, con resultados preliminares, mayores limitaciones metodológicas, reducido número de pacientes, cortos periodos de seguimiento y soportados en la evaluación de variables subrogadas, intermedias o indirectas; con la idea que la alta capacidad de vigilancia y el acuerdo de compromisos de desarrollar estudios confirmatorios posteriores a la aprobación de comercialización, permitan subsanar los vacíos de información derivados de la flexibilización regulatoria; es importante resaltar que la mencionada flexibilización también ha generado controversia en relación con los resultados que se han obtenido. Así las cosas, los diferentes contextos sociales y regulatorios contribuyen a explicar diferentes decisiones con base en la misma información o evidencia; en Colombia no se han tomado decisiones de Estado en el sentido de flexibilizar las exigencias de demostración de eficacia y seguridad; la Sala considera que lo más conveniente es mantener exigencias regulatorias acordes con la realidad del país.

Adicionalmente, la Sala reconoce que existe controversia en relación con la capacidad y limitaciones de los resultados en variables subrogadas para predecir efectos en variables finales, en este caso sobrevida global. Para el caso de la referencia, la Sala considera que con base en los datos disponibles a la fecha del estudio KEYNOTE-522 se puede afirmar que: 1) existe diferencia en la tasa de respuesta patológica completa y PFS a favor del grupo que recibió pembrolizumab como parte de la terapia neoadyuvante y como terapia adyuvante, 2) existe incertidumbre sobre el efecto en sobrevida global; 3) en las evaluaciones de calidad de vida se observa diferencia numérica a favor del grupo placebo, la cual no parece clínicamente importante y no es estadísticamente significativa; 4) que el grupo que recibió pembrolizumab presentó un mayor número de eventos adversos; 5) existe incertidumbre sobre las diferencias en efectos benéficos y nocivos entre administrar pembrolizumab solamente en neoadyuvancia o solamente en adyuvancia con la administración en los dos momentos; adicionalmente, el interesado presenta información que permite suponer razonablemente una correlación entre respuesta patológica completa después del tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de seno en estadio temprano de alto riesgo y los datos del estudio KEYNOTE-522 evidencian que la sobrevida libre de evento poco se modifica con el tratamiento adyuvante con pembrolizumab en las mujeres que tuvieron respuesta patológica completa, pero se encuentra diferencia respecto a placebo en aquellas mujeres que no tuvieron respuesta patológica completa.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud de revocatoria directa y recomienda aprobar la indicación así:

***“...tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento***

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

***neoadyuvante y en tratamiento adyuvante como monoterapia en quienes no hayan tenido respuesta patológica completa”***

En la misma línea, la Sala recomienda que al final de la indicación se incluya el siguiente texto: **No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab como terapia neoadyuvante y adyuvante a pacientes *con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano de alto riesgo* aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.**

**Composición:**

Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

**Forma farmacéutica:**

Solución para infusión

**Nuevas Indicaciones:**

**Melanoma**

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.  
\*No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

**Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)**

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC 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.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Pembrolizumab (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 Pembrolizumab (Keytruda®).

#### ***Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)***

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### ***Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)***

- Pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

#### ***Carcinoma Urotelial***

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### ***Cáncer Esofágico***

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ .

#### ***Carcinoma de células renales (RCC)***

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

#### **Cáncer Colorrectal (CRC)**

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsátélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

#### **Cáncer de mama triple negativo (TNBC)**

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y en tratamiento adyuvante como monoterapia en quienes no hayan tenido respuesta patológica completa.

\*No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia neoadyuvante y adyuvante a pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano de alto riesgo aumente la supervivencia global o mejore la calidad de vida.

#### **Cáncer de Cérvix**

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cervix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ .

#### **Carcinoma Endometrial**

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

#### **Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)**

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq$  1.**

**Dosificación / grupo etario:**

**Dosis y administración  
General**

**Selección de Pacientes**

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 (ver *Indicaciones*).

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no resecable o metastásico.

**Dosis Recomendada**

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más. A los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin eventos adversos relacionados a axitinib > Grado 2 y con presión arterial bien controlada a  $\leq$  150/90 mm Hg se les permitió aumentar la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el aumento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

Para pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA® como monoterapia en quienes no hayan tenido respuesta patológica completa, con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA® como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA® como tratamiento adyuvante.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas (ver Advertencias y Precauciones)

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	<b>Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)</b>	<b>Descontinuar Permanentemente</b>
<b>Endocrinopatías Inmunomediadas</b>	<b>Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)</b>	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®.
<b>Hepatitis inmunomediada</b>	<b>Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) &gt;3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total &gt;1.5 a 3 veces el LSN</b>	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes Con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, Consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	<b>AST o ALT &gt;5 veces el LSN o bilirrubina total &gt;3 veces el LSN</b>	<b>Descontinuar permanentemente</b>
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento Con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura $\geq 1$ semana	<b>Descontinuar permanentemente</b>
<b>Reacciones Cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)</b>	<b>Reacciones Cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o TEN</b>	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	<b>Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN Confirmados</b>	<b>Descontinuar permanentemente</b>
<b>Otras reacciones adversas inmunomediadas</b>	<b>Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)</b>	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	<b>Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)</b>	<b>Descontinuar permanentemente</b>
	<b>Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)</b>	<b>Descontinuar permanentemente</b>
<b>Reacciones relacionadas con la infusión</b>	<b>Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)</b>	<b>Descontinuar permanentemente</b>

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)**

\* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA®, entonces KEYTRUDA® debe discontinuarse permanentemente.

**En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.**

**En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:**

- Si la ALT o la AST se incrementan  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con una bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

**Para pacientes con carcinoma endometrial o RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.**

**Cuando se administre KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o discontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA®.**

**Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma endometrial o RCC se muestran en la Tabla 2.**

**Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas**

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
<b>Carcinoma Endometrial</b>	<b>20 mg oral una vez al día</b>	<b>14 mg una vez al día</b>	<b>10 mg una vez al día</b>	<b>8 mg una vez al día</b>
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

### Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

#### **Pacientes Pediátricos**

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

#### **Pacientes Geriátricos**

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

#### **Insuficiencia Renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### **Insuficiencia Hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### **Contraindicaciones:**

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

#### **Advertencias y Precauciones:**

##### **Reacciones adversas inmunomediadas**

En pacientes que recibieron KEYTRUDA® han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA®, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA® y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Reiniciar KEYTRUDA® si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar KEYTRUDA® permanentemente (*ver Dosis y Administración y Reacciones Adversas*).

#### **Neumonitis inmunomediada**

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

#### **Colitis inmunomediada**

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4). (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

#### **Hepatitis inmunomediada**

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

#### **Nefritis inmunomediada**

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de nefritis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (*Ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

#### Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA®. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o descontinuar KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA® en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o descontinuar KEYTRUDA® en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (*ver Dosis y Administración, Reacciones Adversas y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA® en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

#### Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA® y administrar corticosteroides (*ver Dosis y Administración*).

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA®. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA® y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración*).

#### **Otras reacciones adversas inmunomediadas**

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis e hipoparatiroidismo. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA® o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

#### ***Reacciones adversas relacionadas con trasplantes***

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA®. El tratamiento con KEYTRUDA® puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA®, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA®. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

#### ***Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA® se administra en combinación con axitinib para RCC***

Cuando KEYTRUDA® se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con RCC avanzado (*ver*

**Reacciones Adversas).** Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos (*ver Dosis y Administración y la información para prescribir de axitinib*).

***Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA® se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona***

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA® a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

***Reacciones relacionadas con la infusión***

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración*). Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA® con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

**Interacciones:**

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA®. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA® debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA® para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas (*ver Advertencias y Precauciones*). Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA® se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

**Uso en poblaciones específicas:**

**Embarazo**

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de KEYTRUDA® durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. KEYTRUDA® no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con KEYTRUDA® y al menos durante 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA®.

#### Madres Lactantes

Se desconoce si KEYTRUDA® es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar KEYTRUDA®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de KEYTRUDA® para la madre.

#### Nuevas reacciones adversas:

#### Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

KEYTRUDA® fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

#### Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC.

La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®

#### Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción Adversa	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\* En estudios individuales de pacientes Con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) Con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes Con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En 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.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

**Colitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

**Hepatitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 6 (0.2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

**Nefritis:** La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 3 (0.1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

#### Otros eventos adversos

#### Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Ipilimumab (Diferencia entre brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

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* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

\*De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 5: Eventos Adversos que ocurren en  $\geq 10\%$  de los pacientes con Melanoma tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Quimioterapia (Diferencia entre brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hiponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

\*De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA® a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó Como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

### Melanoma Resecado

Entre los 969 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-716 y los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

#### **Monoterapia**

La Tabla 6 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 6: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de 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 <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\*De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado Como Grado 4.

### Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia mayor que en pacientes que recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia entre los brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

\*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

### Otros tipos de Cáncer

#### **Monoterapia**

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

#### **Terapia de Combinación**

##### Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

##### Cáncer gástrico

En pacientes con cáncer gástrico que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos ocurren en al menos el 20 % de los pacientes y con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$  de diferencia) de gravedad de Grados 3-4 en comparación con placebo más quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: anemia (12 % frente a 10 %), disminución del recuento de plaquetas (7 % frente a 5 %).

##### Cáncer de Cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA® más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, los eventos adversos que ocurren con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$  de diferencia) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA® más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs.27%), neutropenia (12% vs.10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

##### Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ( $\geq 2\%$  de diferencia) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%),

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

### Carcinoma de Células Renales

#### En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones]

#### En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron Sunitinib (Diferencia entre Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + lenvatinibn=352		Sunitinibn=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
<b>Trastornos Vasculares</b>				

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipertensión	55	28	41	19
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disfonía	30	0	4.1	0
<b>Exámenes</b>				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>				
Proteinuria	30	8	13	2.9
<b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	27	3.7	14	0.6
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

\*Calificado por NCI CTCAE v4.03

### Cáncer de Mama Triple Negativo

#### KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo.

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ( $\geq 5\%$  de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

#### KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico.

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nabpaclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia  $\geq 5\%$ ) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Experiencia postcomercialización

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

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis*

*Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada*

*Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica*

*Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica*

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ( $\geq 5\%$  de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

En el adyuvante de pacientes con RCC reseco tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseco tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico, CRC o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

### Carcinoma Endometrial

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775.

**Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que**

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Recibieron Doxorubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 775)

Eventos Adversos*	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorubicina o paclitaxel n=388	
	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	45	8 <sup>‡</sup>	21	0.5
<b>Análisis</b>				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	33	5	28	3.1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	31	1.7	8	0
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>				
Proteinuria	29	5	2.8	0.3
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disfonia	23	0	0.5	0
<b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	21	2.7	0.8	0

\* La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

† Graduado por NCI CTCAE v4.03

‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ocurrió discontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

†En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%.

La Tabla 10 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

**Tabla 10: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-042)**

Evento adverso	KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-5 (%)
<b>Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
<b>Desórdenes Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

### Sobredosis:

No hay información sobre sobredosificación con KEYTRUDA®. No se ha determinado la dosis máxima tolerada de KEYTRUDA®. En estudios clínicos, los pacientes recibieron hasta 10 mg/Kg con un perfil de seguridad similar al observado en pacientes que recibieron 2 mg/Kg.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y deben recibir tratamiento sintomático apropiado.**

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

### **3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

#### **3.6.1. CLENOX ®**

Expediente : 19950452  
Radicado : 2017188357 / 20181196160 / 20191013375 / 20191017095 / 20191084568  
/ 20191199477 / 20191188338 / 20231261390 / 20231277527  
Fecha : 27/10/2023  
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada ml contiene 100 mg de Enoxaparina sódica (de origen porcino)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa, en particular cuando puede estar asociada a cirugía ortopédica o general. Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos hospitalizados debido a enfermedad aguda, incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infecciones severas y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin tromboembolismo pulmonar. Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento de angina inestable e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST (sin onda Q), administrado concomitantemente con aspirina. Tratamiento de IM con elevación del segmento ST (IMEST) incluyendo pacientes manejados o con intervención coronaria percutánea subsecuente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado mayor activo y condiciones con alto riesgo de hemorragia incontrolable, incluyendo accidente vascular \_encefálico hemorrágico reciente.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Generales: Las heparinas de bajo peso molecular no deben usarse intercambiándolas, porque difieren en su proceso de fabricación, el peso molecular, las actividades anti-Xa específicas, las unidades y la dosificación. Esto provoca diferencias en la farmacocinética

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y en las actividades biológicas asociadas (por. Ej. Actividad anti-trombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y acatar las instrucciones de uso específico de cada producto medicinal. Existe riesgo de hematoma intraespinal cuando se utiliza enoxaparina en pacientes sometidos a anestesia raquídea/epidural, pudiendo provocar parálisis de largo plazo o permanente. El riesgo aumenta cuando el paciente es sometido a punciones repetidas, traumáticas o catéteres continuos, también cuando se utilizan otras drogas anticoagulantes, antiagregantes o que afectan la hemostasis (como analgésicos, antiinflamatorios no esteroides)

Anestesia espinal/epidural: así como con otros anticoagulantes, ha habido reportes de hematoma neuroaxial con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia raquídea/epidural produciéndose parálisis a largo plazo o permanente. Estos eventos son raros con el régimen de dosificación de 40 mg 1 vez al día o menores. El riesgo es mayor con dosificaciones de enoxaparina más altas, uso posoperatorio de catéteres epidurales continuos o con el uso concomitante de drogas adicionales que afectan la hemostasis tales como AINES. El riesgo también parece estar aumentado por punciones neuroaxiales repetidas o traumáticas. Para reducir el riesgo potencial de sangrado en el canal espinal, debe considerarse el perfil farmacocinético de la droga. La colocación y el retiro del catéter es mejor tolerado cuando el efecto de la enoxaparina es bajo. La colocación o retiro de catéter debe ser retardado por 10 – 12 horas después de la administración de una dosis profiláctica de enoxaparina para TVP. Sin embargo, en los pacientes que reciben dosis mayores de enoxaparina (1 mg/kg 2 veces al día o 1,5 mg/kg 1 vez al día) requerirán de un retardo mayor (24 horas). Las dosis subsecuentes de enoxaparina sódica no deben darse antes de 2 horas después de haber retirado el catéter. Si el médico decide administrar anticoagulación en el contexto de una anestesia epidural/raquídea, debe ejercerse una vigilancia extrema y un monitoreo frecuente para detectar síntomas y signos de alteración neurológica, tales como dolor en la línea media dorsal, déficit sensorial y motor (hormigueos y debilidad en extremidades inferiores), disfunciones intestinales y/o vesicales. Los pacientes deben ser instruidos de informar a su médico inmediatamente si experimentan cualquiera de los signos o síntomas antes señalados. Si se sospecha de hematoma neuroaxial, es necesario confirmar en forma urgente el diagnóstico y realizar tratamiento, incluyendo la descompresión espinal.

Trombocitopenia inducida por heparina: la enoxaparina sódica debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, con o sin trombosis. EL riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir durante varios años. Si se sospecha de antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas *in vitro* de agregación plaquetaria tienen un valor pronóstico limitado. En tal caso la decisión de usar enoxaparina sódica debe tomarse solo juntamente con un experto en tal campo.

Procedimientos de revascularización coronaria percutánea: para minimizar el riesgo de sangrado luego de la instrumentación vascular durante el tratamiento con angina inestable, el catéter del acceso vascular debería permanecer en el lugar por 6 – 8 horas después de la dosis de enoxaparina sódica. La nueva programación de dosis debería darse no antes

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de 6 a 8 horas después de removido el catéter. Se debe observar el sitio del procedimiento por signos de sangrado o formación de hematomas.

Mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas: el uso de la inyección de enoxaparina para trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas no ha sido suficientemente estudiado. En un estudio clínico en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas a quienes se les administró enoxaparina (1 mg/kg bid) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron un bloqueo de la válvula conduciendo a la muerte materna y fetal. Ha habido reportes posventa aislados, de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo.

Pruebas de laboratorio: a las dosis usadas para profilaxis de tromboembolismo venoso, enoxaparian sódica no influye significativamente en el tiempo de sangrado y pruebas de coagulación, ni afecta la agregación plaquetaria o unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis mayores, pueden ocurrir aumentos de TPTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y TCA (tiempo de coagulación activado). No existe correlación lineal entre el aumento de TPTa y TCA con actividad antitrombótica creciente de enoxaparina sódica y por ello son inapropiados y poco confiables para monitorear la actividad de enoxaparina sódica.

#### Precauciones:

No administrar por vía IM. La enoxaparina sódica, igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como: desórdenes hemostáticos; antecedentes de úlcera péptica; accidente vascular encefálico isquémico reciente; hipertensión arterial severa no controlada; retinopatía diabética; neurocirugía o cirugía oftálmica reciente.

Hemorragia: como con otros anticoagulantes, se puede presentar sangrado en cualquier sitio. Si se presenta sangrado, el origen de la hemorragia debe investigarse y se debe aplicar el tratamiento apropiado igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como: desórdenes hemostáticos; antecedentes de úlcera péptica; accidente vascular encefálico isquémico reciente; hipertensión arterial severa no controlada; retinopatía diabética; neurocirugía o cirugía oftálmica reciente. Uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia.

Prótesis valvulares cardíacas mecánicas: el uso de enoxaparina inyectable no ha sido suficientemente estudiado para trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas. Se ha informado de casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas que han recibido enoxaparina para trombopprofilaxis. Factores de confusión, incluyendo enfermedad concomitante e insuficiente información clínica, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de ellos fueron en mujeres embarazadas en quienes la trombosis condujo a muerte materna y fetal. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en riesgo de tromboembolismo.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Hemorragia en ancianos: no se ha observado tendencia aumentada de sangrado en ancianos, en los rangos de dosis profiláctica. En los rangos de dosis terapéuticos, los pacientes ancianos (especialmente de 80 años o mayores) pueden tener riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Insuficiencia renal: en pacientes con Insuficiencia renal, hay exposición aumentada a enoxaparina sódica lo que aumenta el riesgo de sangrado. Dado que el riesgo de exposición está aumentado significativamente en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), se recomienda ajuste de dosis para los rangos de dosis terapéuticos y profilácticos. A pesar de que no hay recomendación de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30 – 50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50 – 80 ml/min) se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Bajo peso: con dosis profilácticas de enoxaparina sódica se ha observado exposición aumentada (no ajustadas por peso) en mujeres de bajo peso (< 45 kg) y hombres de bajo peso (< 57 kg), que puede llevar a aumento del riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda monitoreo clínico estrecho de estos pacientes.

Monitoreo del recuento de plaquetas: el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con las heparinas de bajo peso molecular. De manifestarse la trombocitopenia, generalmente surge entre los días 5° y 21° siguientes al inicio del tratamiento de enoxaparina sódica. Por tanto, se recomienda el recuento de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y cambiar el paciente a otra terapia.

Efectos en la capacidad para conducir y operar máquinas: la enoxaparina sódica no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.

Embarazo: los estudios en animales no han revelado ninguna evidencia de fetotoxicidad o teratogenicidad. En la rata preñada, la transferencia al feto de 35S-enoxaparina sódica a través de la placenta materna es mínima. En humanos no hay evidencia de que la enoxaparina sódica cruce la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo. No hay información disponible referente al primer y tercer trimestre. Dado que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, y puesto que los estudios en animales no siempre son extrapolables a la respuesta humana, este fármaco debe usarse durante el embarazo solo si el médico ha establecido una clara necesidad.

Lactancia: en ratas en lactancia, la concentración de 35S-enoxaparina sódica o sus metabolitos marcados en leche es muy baja. Se ignora si la enoxaparina sódica inalterada se excreta en la leche materna humana. La absorción oral de enoxaparina sódica es improbable. Sin embargo, como precaución, debe recomendárseles a las madres que no amamanten mientras están recibiendo enoxaparina sódica.

Reacciones adversas:

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Hemorragia:** durante la terapia con enoxaparina sódica, puede ocurrir sangrado en la presencia de factores de riesgo tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicamentos que afectan la hemostasis. Debe investigarse el origen del sangrado para adoptar el tratamiento adecuado. Ha habido reportes de hematomas intra-espinales con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia raquídea/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesiones neurológicas, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

**Trombocitopenia:** se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. Hay escasos reportes de trombocitopenia inmuno-alérgica, con o sin trombosis.

**Reacciones locales:** puede haber dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raramente se han observado nódulos inflamatorios, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica en el sitio de inyección. Se resuelven después de pocos días y no deben propiciar la suspensión del tratamiento. Se han reportado casos excepcionales de necrosis cutánea en el sitio de inyección con heparinas de bajo peso molecular. Estos fenómenos generalmente son precedidos por placas púrpura o eritematosas infiltradas y dolorosas. El tratamiento con enoxaparina sódica debe discontinuarse.

**Otros:** aunque raras, pueden ocurrir reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. En algunos casos puede ser necesario discontinuar el tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en los recuentos de plaquetas y en los valores de enzimas hepáticas. Con un porcentaje mayor o igual al 2% se ha descrito hematuria en algunos pacientes.

**Interacciones:**

**Interacciones medicamentosas:** ante de la terapia con enoxaparina sódica se recomienda discontinuar la administración de agentes que afecten la hemostasia, a menos que estén estrictamente indicados. Estos agentes incluyen medicaciones tales como: salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ketorolaco, dextran 40, ticlopidina y clopidrogel, glucocorticoides sistémicos, trombolíticos y anticoagulantes. Otros agentes antiplaquetarios incluyendo antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa. Si la combinación está indicada, cuando sea apropiado, la enoxaparina sódica debe usarse con un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio. Es importante conocer que la Levotiroxina incrementa el efecto de los anticoagulantes y puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante si una hipoprotrombinemia excesiva y un sangrado quieren evitarse.

La dipirona aumenta el riesgo de sangrado con heparinas de bajo peso molecular.

**Vía de administración:** intravenosa, Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Dosis:

General: Profilaxis de trombosis venosa en pacientes quirúrgicos: en pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C. es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio de 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. En cirugía ortopédica la terapia continua con 40 mg administrados 1 vez al día durante 3 semanas después de la terapia inicial, ha demostrado ser beneficiosa. Para recomendaciones especiales respecto a intervalo de dosificación para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea ver la sección de Advertencias.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos: la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg 1 vez al día mediante inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin tromboembolismo pulmonar: la enoxaparina sódica puede ser administrada subcutáneamente como 1 dosis única de 1,5 mg/kg o como 2 inyecciones diarias de 1 mg/kg. En pacientes con alteraciones tromboembólicas complicadas, se recomienda una dosis de 1 mg/kg 2 veces al día. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado, y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (Relación Internacional de Normalización 2 a 3).

Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q: la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, mediante inyección S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento de enoxaparina debe prescribirse por un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Prevención de trombos extracorporales durante la hemodiálisis: la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con alto riesgo de hemorragia la dosis debe reducirse a 0,5 mg/kg para el acceso vascular doble o a 0,75 mg/kg para el acceso vascular simple. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para 4 horas de sesión; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más prolongada que lo normal, puede administrarse una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento del IM con elevación del segmento ST: la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis subcutánea de 1 mg/kg, seguida por 1 mg/kg subcutánea cada 12 horas (máximo 100 mg para las dos primeras dosis solamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes mayores o iguales a 75 años no usar un bolo IV inicial. Inicie la dosificación con 0,75 mg/kg subcutáneo cada 12 horas (máximo 75 mg para las dos primeras dosis solamente, seguidas por 0,75 mg/kg para las dosis restantes. Para las demás indicaciones no se requiere reducción de las dosis en ancianos a menos que la función renal esté afectada.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico con fibrina), enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica todos los pacientes deben recibir ácido acetil salicílico (ASA) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con IMEST y se mantendrá bajo este tratamiento (75 a 325 mg una vez al día), a menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, o lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP) si la última dosis de enoxaparina subcutánea se aplicó menos de 8 horas antes de la inflación del balón no es necesario aplicar dosis adicionales. Si la dosis por vía subcutánea se administra más de 8 horas antes de la inflación del balón se debe aplicar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

#### Poblaciones especiales

Niños: no se han establecido la seguridad y la eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Adultos mayores: no es necesario un ajuste de dosis en los ancianos, a menos que existe deterioro de la función renal.

Insuficiencia renal grave: se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, dado que, en esta población de pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada.

Ajustes de dosis recomendados para rangos terapéuticos:

Los siguientes ajustes de dosis son recomendados para dosis dentro del rango terapéutico:	
Dosis Estándar	Insuficiencia renal severa
1 mg/Kg SC c/12hr	1 mg/Kg SC c/24hr
1.5 mg/Kg SC c/24hr 1 mg/Kg SC c/24hr	1 mg/kg SC c/24hr
30 mg bolo IV único más	30 mg bolo IV único más 1 mg/Kg
1 mg/Kg SC seguido por 1 mg/Kg SC dos veces al día	SC seguido por 1 mg/Kg SC una vez al día
Pacientes ancianos > de 75 años de edad (Para indicación de ISMST exclusivamente).	
0.75 mg/Kg SC dos veces al día, sin bolo inicial.	1 mg/Kg SC una vez al día, sin bolo inicial.

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos:

Dosificación estándar	Falla Renal Severa
40 mg subcutáneo una vez al día	20 mg subcutáneo una vez al día
20 mg subcutáneo una vez al día	20 mg subcutáneo una vez al día

Los ajustes de dosis recomendados no son aplicables a la indicación en hemodiálisis.

Insuficiencia renal moderada y leve: a pesar de que no hay recomendación de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30 – 50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50 – 80 ml/min) se recomienda un monitoreo estrecho.

Insuficiencia hepática: en la ausencia de estudios clínicos, debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Administración:

Inyección subcutánea: enoxaparina sódica se aplica por vía subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q). Tratamiento del IM con elevación del segmento ST.

Inyección IV en bolo: para el infarto del miocardio con elevación del segmento S.T., el tratamiento se debe iniciar con una inyección IV en bolo, seguida inmediatamente por una inyección subcutánea.

Inyección en la línea arterial: el medicamento se administra a través de la línea arterial en un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Técnica de inyección intravenosa en bolo (para indicación de IMEST solamente): enoxaparina sódica se debe administrar a través de la línea intravenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe lavarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y luego de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica, para limpiar la línea de restos de medicamentos. Enoxaparina sódica se puede administrar con seguridad junto con solución salina normal (NaCl 0.9%) o dextrosa 5% en agua.

Bolo inicial de 30 mg: para el bolo inicial de 30 mg, usando una jeringa graduada prellenada con enoxaparina sódica descarte el volumen en exceso hasta retener solamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Ahora la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

Bolo adicional para ICO cuando la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de la inflación del balón: para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP) se debe administrar un bolo IV adicional de 0,3 ml/kg si la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de la inflación de balón y administración (tratamiento de IMEST agudo).

Con el objetivo de asegurar la exactitud del pequeño volumen que se inyecta, se recomienda diluir el medicamento hasta 3 mg/ml.

Para obtener una solución de 3 mg/ml usando una jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda usar una bolsa de infusión de 50 ml usando solución salina normal (0,9%) o dextrosa 5% en agua de la siguiente manera:

Retire 30 ml de la bolsa de infusión con una jeringa y descarte el líquido, inyecte el contenido completo de la jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica en los 20 ml restantes en la bolsa. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa, retire el volumen requerido de la solución diluida con una jeringa para la administración en la línea intravenosa.

Después de completar la dilución, el volumen a inyectar se puede calcular usando la siguiente fórmula (volumen de solución diluida (ml) = peso del paciente (kg) x 0,1) o usando la tabla que se presenta debajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usar.

Volumen a inyectar a través de la línea intravenosa después de hacer la dilución:

(Peso Kg.)	Dosis requerida 0.3 mg/kg (mg)	Volumen a inyectar de la dilución final a una concentración de 3 mg/mL (mL)
45	13.5	4.5
50	15.0	5.0
55	16.5	5.5
60	18.0	6.0
65	19.5	6.5
70	21.0	7.0
75	22.5	7.5
80	24.0	8.0
85	25.5	8.5
90	27.0	9.0
95	28.5	9.5
100	30.0	10

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones de uso del dispositivo de seguridad Bioclicic:

Administración subcutánea:

- Retire el protector plástico que cubre el extremo de la jeringa.

La jeringa prellenada desechable está lista para su uso inmediato. Preferentemente, la inyección de aplicarse cuando el paciente esté acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección S.C. profunda. No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco al usar las jeringas prellenadas de 20 y 40 mg.

- Inserte la aguja en la piel del paciente y administre el medicamento.

La administración debe alternarse entre la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral izquierda y derecha. Debe introducirse verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con delicadeza entre los dedos pulgar e índice y presionar suavemente el émbolo de la jeringa hasta el final. No debe soltarse el pliegue de la piel hasta completar la inyección. No masajee el sitio de la inyección después de la administración.

En pacientes obesos no se recomienda la formación del pliegue. En pacientes no obesos si se recomienda la formación del pliegue. En cuanto a la duración del tiempo de aplicación una técnica de inyección de 30 segundos de duración o una espera de 10 segundos antes de retirar la aguja después de administrar el fármaco durante otros 10 segundos, se relacionan con menores tasas de hematomas y hematomas más pequeños que cuando se usa una técnica de aplicación de solo 10 segundo de duración (Balci Akpınar R, Celebioglu A, Effect of injection duration on bruising associated with subcutaneous heparin: a quasi-experimental within-subject design. Int J Nurs Stud 2008 Jun; 45(6): 812-7).

- Al final de la inyección, la tapa de la aguja se libera automáticamente.
- Se retira la aguja del paciente, la cubierta de la aguja permanece en contacto con la piel.
- El dispositivo de seguridad está activado.
- Deseche el dispositivo en un recipiente adecuado.

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, Revocatoria Directa contra la Resolución No. 2023030860 del 11 de julio de 2023 y en su lugar continuar con la aprobación de la Evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 2017188357 / 20181196160 / 20191013375 / 20191017095 / 20191084568 / 20191199477 / 20191188338 / 20231261390 se solicita Revocar la Resolución No. 2023030860 del 11 de julio de 2023 por medio del cual se negó la evaluación farmacológica de Enoxaparina sódica (de origen porcino) 100 mg/ml (Clenox®).

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala se permite aclarar el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.6.1 en el sentido de que el Grupo de Registros de Medicamentos Biologicos y Radiofármaco informa que una vez estudiados y revisados los alcances referidos por el interesado en la solicitud de revocatoria directa para el expediente 19950452, se encontró la información que se había requerido; con base en la cual, se encuentra que el medicamento cumple con los requerimientos de calidad establecidos en el Decreto 1782 del 2014, por tanto, la Sala recomienda aceptar la revocatoria directa y aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información:

**Composición:** Cada ml contiene 100 mg de Enoxaparina sódica (de origen porcino)

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa, en particular cuando puede estar asociada a cirugía ortopédica o general.
- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos hospitalizados debido a enfermedad aguda, incluyendo insuficiencia cardiaca, falla respiratoria, infecciones severas y enfermedades reumáticas.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin tromboembolismo pulmonar.
- Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- Tratamiento de angina inestable e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST (sin onda Q), administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico.
- Tratamiento de IM con elevación del segmento ST (IMEST) incluyendo pacientes manejados o con intervención coronaria percutánea subsecuente.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.

Hemorragia severa activa y condiciones de elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro-vascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica. Sangrado activo clínicamente significativo o una afección asociada con un alto riesgo de sangrado, como un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, intervención quirúrgica cerebral, espinal u oftálmica reciente, varices esofágicas conocidas o sospechosas, malformaciones

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



arteriovenosas, aneurisma vascular o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

**Precauciones y advertencias:**

#### **Advertencias**

##### **Generales:**

Las heparinas de bajo peso molecular no deben usarse intercambiándolas, porque difieren en su proceso de fabricación, el peso molecular, las actividades anti-Xa específicas, las unidades y la dosificación. Esto provoca diferencias en la farmacocinética y en las actividades biológicas asociadas (por. Ej. Actividad anti-trombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y acatar las instrucciones de uso específico de cada producto medicinal.

##### **Anestesia espinal/epidural:**

Ha habido reportes de hematoma neuroaxial con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia raquídea/epidural produciéndose parálisis a largo plazo o permanente. Estos eventos son raros con el régimen de dosificación de 40 mg una vez al día o menores. El riesgo es mayor con dosificaciones de enoxaparina más altas, uso de catéteres postquirúrgicos implantados o con el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasis tales como AINES. El riesgo también se incrementa por punciones neuroaxiales repetidas o traumáticas. Para reducir el riesgo potencial de hemorragias asociadas con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia epidural o raquídea o analgesia, se debe considerar el perfil farmacocinético del medicamento. La colocación y el retiro del catéter es mejor tolerado cuando el efecto de la enoxaparina es bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido. La colocación o retiro de un catéter se debe retrasar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0,75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los Niveles Anti-Xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0,75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o retiro del catéter.

Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después del retiro del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para el retiro del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de enoxaparina (30mg una vez al día) y en al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día). Si el médico decide administrar terapia anticoagulante en el contexto de la anestesia epidural/raquídea o punción lumbar, se debe mantener monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor en la línea media de la espalda, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las piernas), disfunción intestinal y/o de la vejiga. Los pacientes deben ser instruidos para que informen a su médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes mencionados. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar procedimientos urgentes de diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal.

#### **Trombocitopenia inducida por heparina:**

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

#### **Procedimientos de revascularización coronaria percutánea:**

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

#### **Mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas:**

El uso de la inyección de enoxaparina para tromboprolifaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas no ha sido suficientemente estudiado. En un estudio clínico en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas a quienes se les administró enoxaparina (1mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron un bloqueo de la válvula conduciendo a la muerte materna y fetal. Ha habido reportes posventa aislados, de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina como

trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo.

**Pruebas de laboratorio:**

A las dosis usadas para profilaxis de tromboembolismo venoso, enoxaparian sódica no influye significativamente en el tiempo de sangrado y pruebas de coagulación, ni afecta la agregación plaquetaria o unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis mayores, pueden ocurrir aumentos de TPTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y TCA (tiempo de coagulación activado). No existe correlación lineal entre el aumento de TPTa y TCA con actividad antitrombótica creciente de enoxaparina sódica y por ello son inapropiados y poco confiables para monitorear la actividad de enoxaparina sódica.

**Endocarditis infecciosa aguda**

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

**Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

**Hiperpotasemia**

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

**Precauciones:**

**No administrar por vía IM.**

**Hemorragia:**

Igual que con otros anticoagulantes, pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio. Si ocurre una hemorragia, se debe investigar su origen e instituir el tratamiento apropiado. Enoxaparina sódica, como cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con cautela en condiciones con elevado potencial de sangrado, como - deterioro de la hemostasia, - antecedentes de úlcera péptica, - enfermedad cerebrovascular isquémica reciente, - hipertensión arterial severa no controlada, - retinopatía diabética, - cirugía neurológica u oftálmica reciente, - uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **Prótesis valvulares cardíacas mecánicas:**

El uso de enoxaparina inyectable no ha sido suficientemente estudiado para trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas. Se ha informado de casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas que han recibido enoxaparina para trombopprofilaxis. Los factores de confusión, incluyendo enfermedad concomitante e insuficiente información clínica, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de ellos fueron en mujeres embarazadas en quienes la trombosis condujo a muerte materna y fetal. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en riesgo de tromboembolismo.

#### **Hemorragia en ancianos:**

No se ha observado un incremento en la tendencia de sangrado en ancianos con las dosis profilácticas de enoxaparina sódica. En los rangos de dosis terapéuticas, los pacientes ancianos (especialmente de 80 años o mayores) pueden tener riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

#### **Insuficiencia renal:**

En pacientes con Insuficiencia renal, hay exposición aumentada a enoxaparina sódica lo que aumenta el riesgo de sangrado. Dado que el riesgo de exposición está aumentado significativamente en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $< 30$  ml/min), se recomienda ajuste de dosis para los rangos de dosis terapéuticos y profilácticos. A pesar de que no hay recomendación de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina  $30 - 50$  ml/min) y leve (clearance de creatinina  $50 - 80$  ml/min), se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

#### **Bajo peso:**

Se ha observado un incremento en la exposición a enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas al peso) en mujeres de bajo peso corporal ( $< 45$ kg) y hombres de bajo peso corporal ( $< 57$ kg), lo cual puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por tanto, se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

#### **Pacientes obesos:**

Los pacientes obesos están en un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para un ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de tromboembolismo.

#### **Monitoreo del recuento de plaquetas:**

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con las heparinas de bajo peso molecular. De manifestarse la trombocitopenia, generalmente surge entre los días 5° y 21° siguientes al inicio del tratamiento de

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**enoxaparina sódica. Por tanto, se recomienda el recuento de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y cambiar el paciente a otra terapia.**

**Efectos en la capacidad para conducir y operar máquinas:**

**La enoxaparina sódica no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.**

**Embarazo:**

**Los estudios en animales no han revelado ninguna evidencia de fetotoxicidad o teratogenicidad. En la rata preñada, la transferencia al feto de 35S-enoxaparina sódica a través de la placenta materna es mínima. En humanos no hay evidencia de que la enoxaparina sódica cruce la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo. No hay información disponible referente al primer y tercer trimestre. Dado que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, y puesto que los estudios en animales no siempre son extrapolables a la respuesta humana, este fármaco debe usarse durante el embarazo solo si el médico ha establecido una clara necesidad.**

**Lactancia:**

**En ratas en lactancia, la concentración de 35S-enoxaparina sódica o sus metabolitos marcados en leche es muy baja. Se ignora si la enoxaparina sódica inalterada se excreta en la leche materna humana. La absorción oral de enoxaparina sódica es improbable. Sin embargo, como precaución, debe recomendárseles a las madres que no amamenten mientras están recibiendo enoxaparina sódica.**

**Reacciones adversas:**

**Hemorragia:**

**Durante la terapia con enoxaparina sódica, puede ocurrir sangrado en la presencia de factores de riesgo tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicamentos que afectan la hemostasis. Debe investigarse el origen del sangrado para adoptar el tratamiento adecuado. Ha habido reportes de hematomas intra-espinales con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia raquídea/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesiones neurológicas, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.**

**Trombocitopenia: se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. Hay escasos reportes de trombocitopenia inmuno-alérgica, con o sin trombosis.**

**Reacciones locales: puede haber dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raramente se han observado**

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

nódulos inflamatorios, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica en el sitio de inyección. Se resuelven después de pocos días y no deben propiciar la suspensión del tratamiento. Se han reportado casos excepcionales de necrosis cutánea en el sitio de inyección con heparinas de bajo peso molecular. Estos fenómenos generalmente son precedidos por placas púrpura o eritematosas infiltradas y dolorosas. El tratamiento con enoxaparina sódica debe discontinuarse.

Otros: aunque raras, pueden ocurrir reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. En algunos casos puede ser necesario discontinuar el tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en los recuentos de plaquetas y en los valores de enzimas hepáticas. Con un porcentaje mayor o igual al 2% se ha descrito hematuria en algunos pacientes.

#### Interacciones:

Interacciones medicamentosas: ante de la terapia con enoxaparina sódica se recomienda discontinuar la administración de agentes que afecten la hemostasia, a menos que estén estrictamente indicados. Estos agentes incluyen medicaciones tales como: salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ketorolaco, dextran 40, ticlopidina y clopidrogel, glucocorticoides sistémicos, trombolíticos y anticoagulantes. Otros agentes antiplaquetarios incluyendo antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa. Si la combinación está indicada, cuando sea apropiado, la enoxaparina sódica debe usarse con un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio. Es importante conocer que la Levotiroxina incrementa el efecto de los anticoagulantes y puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante si una hipoprotrombinemia excesiva y un sangrado quieren evitarse.

La dipirona aumenta el riesgo de sangrado con heparinas de bajo peso molecular.

Vía de administración: intravenosa, Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Dosis:

##### General:

Profilaxis de trombosis venosa en pacientes quirúrgicos: en pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg administrados una vez al día por inyección S.C.

##### En cirugía general:

La primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C. es de 40 mg administrados una vez al día, con inicio de 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 7 a 10

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 7 a 10 días. Una duración más larga del tratamiento puede ser apropiada en algunos pacientes y la enoxaparina sódica debe continuarse mientras exista riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. En pacientes con alto riesgo de tromboembolia, la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada de 12 a 24 horas después de la cirugía.

#### **En cirugía ortopédica:**

La terapia continua con 40 mg administrados una vez al día durante 3 semanas después de la terapia inicial, ha demostrado ser beneficiosa. Para los pacientes que se someten a una cirugía ortopédica mayor con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una tromboprolifaxis de hasta 5 semanas. Para recomendaciones especiales respecto a intervalo de dosificación para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea ver la sección de Advertencias.

#### **Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos:**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

**Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin tromboembolismo pulmonar:** Enoxaparina sódica puede ser administrada subcutáneamente como una dosis única de 1,5 mg/kg o en dos inyecciones diarias de 1 mg/kg. En pacientes con alteraciones tromboembólicas complicadas, se recomienda una dosis de 1 mg/kg 2 veces al día. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado, y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (Relación Internacional de Normalización 2 a 3).

#### **Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST (sin onda Q):**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, mediante inyección S.C., administrada concomitantemente con ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento de enoxaparina debe prescribirse por un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.

#### **Prevención de formación de trombos extracorporales durante la hemodiálisis:**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con alto riesgo de hemorragia la dosis debe reducirse a 0,5 mg/kg para el acceso vascular

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

doble o a 0,75 mg/kg para el acceso vascular simple. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para 4 horas de sesión; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más prolongada que lo normal, puede administrarse una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

#### **Tratamiento de IM con elevación del segmento ST (IMEST):**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis subcutánea de 1 mg/kg, seguida por 1 mg/kg subcutánea cada 12 horas (máximo 100 mg para las dos primeras dosis solamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes mayores o iguales a 75 años no usar un bolo IV inicial. Inicie la dosificación con 0,75 mg/kg subcutáneo cada 12 horas (máximo 75 mg para las dos primeras dosis solamente, seguidas por 0,75 mg/kg para las dosis restantes. Para las demás indicaciones no se requiere reducción de las dosis en ancianos a menos que la función renal esté afectada.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico con fibrina, enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica todos los pacientes deben recibir ácido acetil salicílico (ASA) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con IMEST y se mantendrá bajo este tratamiento (75 a 325 mg una vez al día), a menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, o lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP) si la última dosis de enoxaparina subcutánea se aplicó menos de 8 horas antes de la inflación del balón no es necesario aplicar dosis adicionales. Si la dosis por vía subcutánea se administra más de 8 horas antes de la inflación del balón se debe aplicar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

#### **Poblaciones especiales**

**Niños:** no se han establecido la seguridad y la eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

**Adultos mayores:** no es necesario un ajuste de dosis en los ancianos, a menos que existe deterioro de la función renal.

**Insuficiencia renal grave:** se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, dado que, en esta población de pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada.

#### **Ajustes de dosis recomendados para rangos terapéuticos:**

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Los siguientes ajustes de dosis son recomendados para dosis dentro del rango terapéutico:	
Dosis Estándar	Insuficiencia renal severa
1 mg/Kg SC c/12hr	1 mg/Kg SC c/24hr
1.5 mg/Kg SC c/24hr 1 mg/Kg SC c/24hr	1 mg/kg SC c/24hr
30 mg bolo IV único más	30 mg bolo IV único más 1 mg/Kg
1 mg/Kg SC seguido por 1 mg/Kg SC dos veces al día	SC seguido por 1 mg/Kg SC una vez al día
Pacientes ancianos > de 75 años de edad (Para indicación de ISMST exclusivamente).	
0.75 mg/Kg SC dos veces al día, sin bolo inicial.	1 mg/Kg SC una vez al día, sin bolo inicial.

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos:

Dosificación estándar	Falla Renal Severa
40 mg subcutáneo una vez al día	20 mg subcutáneo una vez al día
20 mg subcutáneo una vez al día	20 mg subcutáneo una vez al día

Los ajustes de dosis recomendados no son aplicables a la indicación en hemodiálisis.

**Insuficiencia renal moderada y leve:** a pesar de que no hay recomendación de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30 – 50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50 – 80 ml/min) se recomienda un monitoreo estrecho.

**Insuficiencia hepática:** en la ausencia de estudios clínicos, debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Administración:

**Inyección subcutánea:** enoxaparina sódica se aplica por vía subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q). Tratamiento del IM con elevación del segmento ST.

**Inyección IV en bolo:** para el infarto del miocardio con elevación del segmento S.T., el tratamiento se debe iniciar con una inyección IV en bolo, seguida inmediatamente por una inyección subcutánea.

**Inyección en la línea arterial:** el medicamento se administra a través de la línea arterial en un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Técnica de inyección intravenosa en bolo (para indicación de IMEST solamente):** enoxaparina sódica se debe administrar a través de la línea intravenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe lavarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y luego de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica, para limpiar la línea de restos de medicamentos. Enoxaparina sódica se puede administrar con seguridad junto con solución salina normal (NaCl 0.9%) o dextrosa 5% en agua.

**Bolo inicial de 30 mg:** para el bolo inicial de 30 mg, usando una jeringa graduada prellenada con enoxaparina sódica descarte el volumen en exceso hasta retener solamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Ahora la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

**Bolo adicional para ICO cuando la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de la inflación del balón:** para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP) se debe administrar un bolo IV adicional de 0,3 ml/kg si la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de la inflación de balón y administración (tratamiento de IMEST agudo).

Con el objetivo de asegurar la exactitud del pequeño volumen que se inyecta, se recomienda diluir el medicamento hasta 3 mg/ml.

Para obtener una solución de 3 mg/ml usando una jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda usar una bolsa de infusión de 50 ml usando solución salina normal (0,9%) o dextrosa 5% en agua de la siguiente manera:

Retire 30 ml de la bolsa de infusión con una jeringa y descarte el líquido, inyecte el contenido completo de la jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica en los 20 ml restantes en la bolsa. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa, retire el volumen requerido de la solución diluida con una jeringa para la administración en la línea intravenosa.

Después de completar la dilución, el volumen a inyectar se puede calcular usando la siguiente fórmula (volumen de solución diluida (ml) = peso del paciente (kg) x 0,1) o usando la tabla que se presenta debajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usar.

**Volumen a inyectar a través de la línea intravenosa después de hacer la dilución:**

(Peso Kg.)	Dosis requerida 0.3 mg/kg (mg)	Volumen a inyectar de la dilución final a una concentración de 3 mg/mL (mL)
45	13.5	4.5
50	15.0	5.0
55	16.5	5.5
60	18.0	6.0
65	19.5	6.5
70	21.0	7.0
75	22.5	7.5
80	24.0	8.0
85	25.5	8.5
90	27.0	9.0
95	28.5	9.5
100	30.0	10

**Indicaciones de uso del dispositivo de seguridad Bioclicic:**

**Administración subcutánea:**

- Retire el protector plástico que cubre el extremo de la jeringa.

La jeringa prellenada desechable está lista para su uso inmediato. Preferentemente, la inyección de aplicarse cuando el paciente esté acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección S.C. profunda. No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco al usar las jeringas prellenadas de 20 y 40 mg.

- Inserte la aguja en la piel del paciente y administre el medicamento.

La administración debe alternarse entre la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral izquierda y derecha. Debe introducirse verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con delicadeza entre los dedos pulgar e índice y presionar suavemente el émbolo de la jeringa hasta el final. No debe soltarse el pliegue de la piel hasta completar la inyección. No masajee el sitio de la inyección después de la administración.

En pacientes obesos no se recomienda la formación del pliegue. En pacientes no obesos si se recomienda la formación del pliegue. En cuanto a la duración del tiempo de aplicación una técnica de inyección de 30 segundos de duración o una espera de 10 segundos antes de retirar la aguja después de administrar el fármaco durante otros 10 segundos, se relacionan con menores tasas de hematomas y hematomas más pequeños que cuando se usa una técnica de aplicación de solo 10 segundo de duración (Balci Akpinar R, Celebioglu A, Effect of injection duration on bruising associated with subcutáneos heparin: a quasi-experimental within-subject design. Int J Nurs Stud 2008 Jun; 45(6): 812-7).

- Al final de la inyección, la tapa de la aguja se libera automáticamente.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Se retira la aguja del paciente, la cubierta de la aguja permanece en contacto con la piel.
- El dispositivo de seguridad está activado.
- Deseche el dispositivo en un recipiente adecuado.

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

**Norma farmacológica:** 17.3.1.0.N10

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

### 3.6.2 TEOTIDE®

Expediente : 20084031  
Radicado : 20211029702 / 20211252542 / 20211257871 / 20231098551  
Fecha : 17/04/2023  
Interesado : WILLOW PHARMA S.A.S

#### **Composición:**

Teriparatida (Rhpth [1-34] Hormona Recombinante Humana Paratiroidea) 750 mcg

**Forma farmacéutica:** Solución concentrada para infusión

#### **Indicaciones:**

Teotide® está indicado como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas, para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis, en el tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoide (dosis diaria equivalente a 5 mg o mayores de prednisona) y con elevado riesgo de fractura. Esto incluye mujeres y hombres con historia de fracturas osteoporóticas o quienes tienen una DMO baja.

#### **Contraindicaciones:**

Teotide® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas. No deberá ser utilizado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas. Debe excluirse del tratamiento a los pacientes con hipercalcemia preexistente. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, debido al potencial de exacerbar esta condición. No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar.

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

##### Advertencias:

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudios reportados en ratas indican un incremento en la aparición de osteosarcoma, relacionado con el tiempo de administración de teriparatida. Se recomienda una duración de tratamiento menor o igual a 2 años. Teotide® no ha sido estudiado en la población pediátrica. En los pacientes pediátricos se incrementa el riesgo de osteosarcoma y no puede ser usado en pacientes pediátricos y jóvenes que tengan una epífisis abierta.

#### Precauciones:

**Urolitiasis:** La teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, por el riesgo potencial de empeoramiento.

**Hipotensión ortostática:** En los ensayos clínicos a corto plazo realizados se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente unos minutos y unas pocas horas después. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

**Insuficiencia renal:** Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

**Población adulta más joven:** La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada.

En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse.

**Duración del tratamiento:** Estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

#### **Interacciones:**

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones esporádicas de casos, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitalica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitalicos. La teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida y no se observó ninguna interacción

Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

clínicamente significativa. La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida, no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina, ni las reacciones adversas clínicas.

### Reacciones adversas:

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

- Muy común (> 1/10),
- Comunes (> 1/100 a < 1/10),
- Infrecuente (> 1/1.000 a < 1/100),
- Raras (> 1/10.000 a < 1/1.000),
- Muy rara (< 1/10.000),
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los eventos adversos informados más comúnmente en pacientes tratados con teriparatida son náuseas, dolor en extremidades, dolor de cabeza y mareos. Una visión general de efectos adversos reportados con teriparatida durante ensayos clínicos realizados por el innovador se presenta en las tablas I, II y III.

**Tabla I: Eventos adversos muy comunes (> 1/10)**

Sistema Órgano Clase	Evento Adverso	Teriparatida (%)	Placebo (%)
Musculo-esqueléticas y del tejido conectivo y trastornos óseos	Dolor en miembro	10.0	9.0

**Tabla II: Eventos adversos muy comunes (> 1/100 a < 1/10)**

Sistema órgano clase	Evento adverso	Teriparatida (%)	Placebo (%)
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Anemia	1.7	1.3
Metabolismo y trastornos alimenticios	Hipercolesterolemia	2.6	2.3
Trastornos psiquiátricos	Depresión	4.1	2.5
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	8.0	5.2
	Dolor de cabeza	7.7	7.4
Trastornos del oído y laberinto	Ciática	1.3	0.7
	Vértigo	3.6	2.5
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	1.4	1.2
Trastornos vasculares	Hipotensión	1.0	1.0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	3.3	2.3
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	8.5	6.2
	Vómitos	3.3	2.6
	Hernia de hiato	1.0	0.9
	Reflujo gastroesofágico enfermedad	1.0	0.4
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Aumento de la sudoración	1.9	1.3
Musculo-esqueléticas y del tejido conectivo y trastornos óseos	Calambres musculares	3.6	2.9
Trastornos generales y administración	Fatiga	4.8	4.3
Condiciones de la prueba:	Dolor en el pecho	3.8	3.5
	Astenia	1.6	1.2

Teriparatida aumenta las concentraciones de ácido úrico del suero. Sin embargo, la hiperuricemia no resulta en un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se detectaron anticuerpos que inducían con teriparatida en mujeres que recibieron teriparatida.

Generalmente, se detectaron primero los anticuerpos después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de retiro de la terapia. Hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la densidad mineral (DMO) del hueso.

Ha habido informes espontáneos de las siguientes reacciones adversas

**Tabla III: Eventos adversos poco comunes (> 1/1.000 a <1/100)**

Sistema órgano clase	Evento adverso	Teriparatida	Placebo
Trastornos cardíacos	Taquicardia	0.9	0.9
	Respiratorios, torácicos y mediastínicos	0.3	0
trastornos mediastínicos	Enfisema		
Trastornos gastrointestinales	Hemorroides	0.9	0.4
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria	0.6	0.3
	Poliuria	0.3	0.1
	Urgencia de micción	0.3	0
	Eritema en el sitio de inyección	0.7	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de	0.3	0.1
	Investigaciones	Aumento de peso	0.7
	Soplo del corazón	0.4	0.1

**Vía de administración:** Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:** 20 mcg / día, por un tiempo no mayor a 24 meses.

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

**Solicitud:** El interesado interpone a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora un recurso de reposición contra la Resolución No. 2023013227 de 31 de marzo de 2023, notificada el mismo día, en el sentido de solicitar la revocatoria total de la mencionada Resolución y conceder la renovación del registro sanitario del medicamento en referencia, con las siguientes peticiones adicionales:

- Aprobar el agotamiento hasta la vida útil de los siguientes lotes de TEOTIDE®, solicitudes que fueron presentadas ante INVIMA como alcances al radicado correspondiente a la solicitud de renovación del registro sanitario; los lotes y cantidades a agotar son:

Lote	Cantidades para agotar	Fecha de vencimiento	Radicado
5502722	5537 unidades	Octubre 2024	20231010840 de 24 de enero 2023
5502822	5000 unidades	Octubre 2024	
5500523	8000 unidades	Diciembre 2024	

- Mediante radicado N° 20201158506 de 23 de junio de 2020, se allegó ante el presente Instituto solicitud de modificación de registro sanitario del medicamento

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Teotide® en el sentido de cambiar el período de uso de 28 a 30 días basados en los resultados de los estudios de estabilidad en uso allegados. Por tal razón, se solicita aprobar esta modificación en la renovación del registro sanitario del producto, con el debido impacto en el inserto y en el instructivo de uso del medicamento.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211029702 / 20211252542 / 20211257871 / 20231098551 se solicita evaluar el recurso de reposición y revocar la Resolución No. 2023013227 de 31 de marzo de 2023, la Sala considera que la información allegada es insuficiente para resolver las inquietudes relacionadas con el desarrollo biotecnológico de la sustancia activa y producto terminado, la evaluación de la comparabilidad del medicamento biológico objeto de estudio que incluye estudios de estabilidad, impurezas y análisis de compatibilidad del sistema de cierre con el producto. La Sala ratifica la negación del Radicado No. 20211029702 del 29/11/2021 y recomienda no aceptar el recurso de reposición; los aspectos específicos se detallarán en el acto administrativo.

Siendo las 16:00 del 29 de abril de 2024, se da por terminada la sesión

La Dra. Sandra María Montoya Escobar ingresa como presidente de la SEMNNIMB desde el día 23 de mayo del presente año.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



---

**MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ANDREY FORERO ESPINOSA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ MARTÍNEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**WILLIAM SAZA LONDOÑO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**LIGIA LORENA RODRÍGUEZ MUÑOZ**  
Directora Técnica de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB (E)

---

**HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES**  
Secretario SEMNNIMB

---

**SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR**  
Directora Técnica de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 12 de 2024 SEMNNIMB  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16