



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 19 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 4, 5, 6, 7 y 8 DE OCTUBRE DE 2021 PRIMERA PARTE

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

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

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.8. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Andrey Forero Espinosa
Edwin Leonardo Lopez Ortega
Guillermo José Pérez Blanco

Invitados:

Adriana Magally Monsalve Arias
Nicolas Gonzalez Velasquez

Secretario de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Hugo Armando Badillo Arguelles

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 18 de 2021 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 **PIQRAY 50mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS PIQRAY 150mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS PIQRAY 200mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20159988
Radicado : 20191048057 / 20201019120 / 20201020075 / 20201201951
Fecha : 30/10/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Alpelisib
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Alpelisib
Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Alpelisib es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas severas

Se notificaron casos de reacciones cutáneas severas, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM), en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios clínicos. En el estudio de fase III, se notificó SSJ y EM en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de SSJ, de EM o de necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, la administración de Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción.

Hiperglucemia

Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 – 250 mg/dl), 3 (GPA >250 – 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso).

En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA >100-126 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l] o HbA1c 5,7-6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] o HbA1c ≥6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA >160-250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8-13 días).

En el estudio clínico de fase III, 163/187 (87,2%) de las pacientes con hiperglucemia recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) de las pacientes con hiperglucemia comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d.

En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA >160-250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8-10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió sus valores iniciales (normales).

En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y manejo en caso de hiperglucemia.

Neumonitis

Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto.

La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses.

La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificó la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant debido a EA en el 25% de las pacientes, en comparación con el 4,5% de las pacientes que recibieron placebo o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%).

Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia $\geq 20\%$ en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 2\%$ en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamyltransferasa



elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 5) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5- Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamyltransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente
<p>¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca.</p> <p>² Fatiga (cansancio): también incluye astenia.</p> <p>³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal.</p> <p>⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral.</p> <p>⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica.</p> <p>⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis.</p> <p>⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética.</p> <p>⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia.</p> <p>⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial.</p> <p>¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa.</p> <p>¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma.</p> <p>¹² Eritema: también incluye eritema generalizado.</p> <p>¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.</p>					

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6 Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤1 (GPA <160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant.

Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2-220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para tratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción.

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 5 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1-442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (véase la Tabla 5 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, que incluirá la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant. Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El apelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatobiliar y secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del apelisib ($\leq 15\%$) en el ser humano es baja y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de apelisib

Inhibidores de la BCRP

El apelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) *in vitro*, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del apelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal del apelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el apelisib

Sustratos de la CYP3A4

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibidor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Las evaluaciones *in vitro* indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del apelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de apelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes de AUC y de $C_{m\acute{a}x}$ de la warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del apelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con apelisib según la evaluación *in vitro*; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA). Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray¹

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg

¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.

En las Tablas 2, 3 y 4 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Hiperglucemia

Tabla 2 Modificación de la dosis y manejo de la hiperglucemia¹

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
GPA (>LSN)	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia. Se recomienda la interconsulta en pacientes con GPA >250 mg/dl. Se debe explicar a las pacientes los cambios de estilo de vida que pueden contribuir a reducir la hiperglucemia.
GPA (>LSN-160 mg/dl) o (>LSN-8,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ .
GPA (>160-250 mg/dl) o (>8,9-13,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar aún más el tratamiento con antidiabéticos orales. ³ Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda, reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GPA.
GPA >250-500 mg/dl o >13,9-27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina ³) durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad). Si la GPA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
	<p>Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia.</p> <p>Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda,³ se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda³ (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado.</p> <p>Si la GPA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GPA de <500 mg/dl.</p> <p>Si se confirma un valor de GPA >500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
<p>Determinar los valores de GPA, HbA1c o ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.</p> <p>Después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.</p> <p>Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la glucemia o la GPA disminuyan a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la glucemia o la GPA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.</p> <p>¹ Los valores de GPA o de glucemia son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos.</p> <p>² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina y sensibilizadores a la acción de la insulina (como las tiazolidinonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario.</p> <p>³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.</p>	

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos [la filial considerará la pertinencia de incluir esta recomendación]. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción¹

Grado de severidad de la erupción	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal (SC) con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas.
Grado 2 (10-30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides orales.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción sea de grado ≤ 1 . Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos u orales y antihistamínicos orales. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el mismo nivel de dosis tras la primera manifestación de erupción, y en el nivel de dosis inmediato inferior si es la segunda manifestación de erupción.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampoloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Otras reacciones adversas

Tabla 4 Modificación de la dosis y manejo en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia y erupción)¹

Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado. ^{2,3}
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. ²
Grado 4	Suspender de forma permanente la administración de Piqray. ³

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
<p>¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.</p> <p>² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta la recuperación a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray.</p> <p>³ Para diarrea de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤ 1 y reanudarla en el mismo nivel de dosis. Para diarrea de grado 4, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤ 1 y reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población.

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente).

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Los comprimidos de Piqray deben ingerirse enteros (sin masticar, triturar ni partir antes de su ingestión). Los comprimidos rotos, agrietados o alterados de algún otro modo no deben ingerirse.

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 contra la Resolución No. 2020034633 del 13 de octubre de 2020, en el sentido de:

- Aprobar la evaluación farmacológica del medicamento Piqray* (sustancia activa: alpelisib), así como el prospecto y la declaración sucinta. Asimismo, que la Honorable Comisión

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora recomienda que se declare a la sustancia activa alpelisib como una nueva entidad química conforme a lo estipulado en el Decreto 2085 de 2002.

- Que como consecuencia de lo que antecede, se revoque el Artículo primero de la Resolución No. 2020034633 del 13 de octubre de 2020 y que se emita la resolución correspondiente de aprobación de la evaluación farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., puesto que la argumentación del interesado no desvirtúa lo planteado por la Sala, debido a que persisten las dudas en cuanto al perfil de seguridad y su impacto en la calidad de vida. Por la anterior la Sala recomienda ratificar la negación.

La Sala le informa al interesado que actualmente cursa un trámite de evaluación farmacológica con radicado No. 20211056897 para el producto de la referencia en la misma indicación y está a la espera de la respuesta al auto.

3.1.1.2 BRUKINSA ®

Expediente : 20193503
Radicado : 20201225940 / 20211143219
Fecha : 22/07/2021
Interesado : BeiGene Switzerland GmbH

Composición: Cada cápsula contiene 80 mg de Zanubrutinib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (mantle cell lymphoma, MCL) que han recibido, al menos, un tratamiento previo.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Hemorragia

Se han producido eventos hemorrágicos mortales y serios en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con BRUKINSA como monoterapia. Se han informado eventos de sangrado de Grado 3 o mayor, incluidos hemorragia intracraneal y gastrointestinal, hematuria y hemotórax, en el 2 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. Se produjeron eventos de sangrado de cualquier grado, incluidos púrpura y petequias, en el 50 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia.

Se produjeron eventos de sangrado en pacientes con y sin tratamiento concomitante con antiplaquetarios o anticoagulantes. La coadministración de BRUKINSA y medicamentos antiplaquetarios o anticoagulantes puede aumentar aún más el riesgo de hemorragia.

Se debe controlar al paciente para detectar la aparición de signos y síntomas de sangrado y discontinuar BRUKINSA si se produce una hemorragia intracraneal de cualquier grado.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe evaluar el riesgo/beneficio de interrumpir BRUKINSA durante 3 a 7 días antes y después del procedimiento quirúrgico según el tipo de procedimiento y el riesgo de sangrado.

Infecciones

Se han producido infecciones (incluidas infecciones bacterianas, víricas o micóticas) e infecciones oportunistas mortales y serias en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratadas con BRUKINSA como monoterapia. Se produjeron infecciones de Grado 3 o mayor en el 23 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. La infección de Grado 3 o mayor más frecuente fue neumonía. Se han producido infecciones debido a la reactivación del virus de la hepatitis B (hepatitis B virus, HBV).

Se recomienda considerar la profilaxis para el virus de herpes simple, la neumonía por pneumocystis jiroveci y otras infecciones conforme al estándar de atención en los pacientes que presenten un mayor riesgo de infecciones. Se debe controlar y evaluar a los pacientes para detectar fiebre y otros signos y síntomas de infección y tratarlos de manera adecuada.

Citopenias

Se han informado citopenias de Grado 3 o 4, incluidas neutropenia (27 %), trombocitopenia (10 %) y anemia (8 %) en función de los análisis de laboratorio, en los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia.

Es necesario controlar los hemogramas completos durante el tratamiento y tratar al paciente con factor de crecimiento o con transfusiones, según sea necesario.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han producido segundas neoplasias malignas primarias, incluido carcinoma no cutáneo, en el 9 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue cáncer de piel (carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular de la piel), informado en el 6 % de los pacientes. Se les debe indicar a los pacientes que deben usar protección solar.

Arritmias cardíacas

Se ha producido fibrilación auricular y aleteo auricular en el 2 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. Los pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión e infecciones agudas pueden presentar un mayor riesgo. Se informaron eventos de Grado 3 o mayor en el 0,6 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. Se debe controlar al paciente para detectar signos y síntomas de fibrilación y aleteo auriculares y tratarlo según corresponda.

Toxicidad embriofetal

Según los datos en animales, BRUKINSA puede provocar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluidas malformaciones en exposiciones 5 veces superiores a las informadas en pacientes con la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día. Se les debe indicar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA y, al menos, una semana después de la última dosis. Se les debe indicar a los hombres que deben evitar engendrar un hijo durante el tratamiento y, al menos, una semana después de la última dosis. Si este fármaco se

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



utiliza durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe informar a la paciente el potencial daño al feto.

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de los datos en animales, BRUKINSA puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de BRUKINSA en mujeres embarazadas como para informar un riesgo de malformaciones congénitas, aborto espontáneo o desenlaces congénitos adversos asociado al medicamento. En estudios de reproducción animal, la administración por vía oral de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis se asoció con malformación cardíaca del feto en dosis, aproximadamente, 5 veces mayores a la exposición humana (ver Datos en animales). Se debe informar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA. Si se utiliza BRUKINSA durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras se encuentre en tratamiento con BRUKINSA, se le debe informar el potencial daño al feto.

Se desconoce el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de anomalías congénitas, aborto espontáneo u otros desenlaces adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas mayores y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos es de 2 % a 4 % y 15 % a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad para el desarrollo embrionario en ratas y en conejos. Se administró zanubrutinib por vía oral a ratas preñadas durante el período de la organogénesis en dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día. Se observaron malformaciones en el corazón (corazones bicamerales y tricamerales) en todos los niveles de dosis en ausencia de toxicidad materna. La dosis de 30 mg/kg/día es, aproximadamente, 5 veces la exposición (área under the curve, AUC) en los pacientes que reciben la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día.

La administración de zanubrutinib a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de 30, 70 y 150 mg/kg/día dio lugar a pérdida posimplantación con la dosis más alta. La dosis de 150 mg/kg es, aproximadamente, 32 veces la exposición (área under the curve, AUC) en los pacientes que reciben la dosis recomendada y se asoció con toxicidad materna.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo pre- y posnatal, se administró zanubrutinib por vía oral a ratas en dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día desde el momento de la implantación hasta el destete. El peso corporal de las crías de los grupos de las dosis intermedia y alta habían disminuido antes del destete, y todos los grupos de dosis presentaron hallazgos oculares adversos (p. ej., cataratas, ojos saltones). La dosis de 30 mg/kg/día es, aproximadamente, 5 veces el AUC en los pacientes que reciben la dosis recomendada.

Lactancia

Resumen del riesgo

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay datos sobre la presencia de zanubrutinib ni sus metabolitos en la leche humana, ni sobre los efectos para el lactante ni para la producción de la leche. Debido a las reacciones adversas serias potenciales de BRUKINSA para el lactante, se debe indicar a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con BRUKINSA y durante, al menos, dos semanas después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar pruebas de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con BRUKINSA.

Anticoncepción

Mujeres

BRUKINSA puede provocar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino con capacidad para concebir que utilicen anticoncepción eficaz durante el tratamiento con BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se le debe informar el potencial daño al feto.

Hombres

Se debe informar a los hombres que deben evitar engendrar un hijo mientras estén recibiendo BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 641 pacientes incluidos en los estudios clínicos con BRUKINSA, el 49 % tenía ≥ 65 años, mientras que el 16 % tenía ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Disfunción renal

No se recomienda ninguna modificación de la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada ($CL_{Cr} \geq 30$ ml/min, estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Se deben controlar las reacciones adversas de BRUKINSA en los pacientes con disfunción renal grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) o que se encuentren en diálisis.

Disfunción hepática

No se recomienda ninguna modificación de la dosis de BRUKINSA en los pacientes con disfunción hepática grave. No se ha evaluado la seguridad de BRUKINSA en pacientes con disfunción hepática grave. No se recomienda ninguna modificación de la dosis en los

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Se deben controlar las reacciones adversas a BRUKINSA en los pacientes con disfunción hepática.

Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenia con zanubrutinib.

El zanubrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamífero (CHO) y no fue clastogénico en un ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea en ratas.

Se realizó un estudio combinado de la fertilidad y del desarrollo embrionario temprano en ratas macho y hembra en dosis orales de zanubrutinib de 30 a 300 mg/kg/día. A las ratas macho se les administró la dosis 4 semanas antes del apareamiento hasta el apareamiento y a las ratas hembra se les administró la dosis 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en machos ni en hembras, pero con la dosis más alta analizada se observaron anomalías morfológicas en el esperma y un aumento en las pérdidas posimplantación. La dosis alta de 300 mg/kg/día es, aproximadamente, 10 veces la dosis humana recomendada, en función el área de superficie corporal.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas significativas desde el punto de vista clínico se analizan más detalladamente en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES de este prospecto:

- Hemorragia
- Infecciones
- Citopenias
- Segundas neoplasias malignas primarias
- Arritmias cardíacas

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices observados en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar los índices que se observan en la práctica.

Los datos de la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a BRUKINSA como agente único en dosis de 160 mg dos veces al día en 524 pacientes en los ensayos clínicos BGB-3111-AU-003, BGB-3111-206, BGB-3111-205, BGB-3111-210 y BGB-3111-1002 y a BRUKINSA en dosis de 320 mg una vez al día en 105 pacientes en los ensayos BGB- 3111-AU-003 y BGB-3111-1002. Entre los 629 pacientes que recibían BRUKINSA, el 79 % se expuso durante 6 meses o más tiempo y el 61 % se expuso durante más de un año.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes en >10 % de los pacientes que recibían BRUKINSA fueron disminución del recuento de neutrófilos (53 %), disminución del recuento de plaquetas (39 %), infección de las vías respiratorias altas (38 %), disminución del recuento de leucocitos (30 %), disminución de la hemoglobina (29 %), erupción cutánea (25 %), hematomas (23 %), diarrea (20 %), tos (20 %), dolor musculoesquelético (19 %), neumonía (18 %), infección urinaria (13 %), hematuria (12 %), fatiga (11 %), estreñimiento (11 %) y hemorragia (10 %).

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Linfoma de células del manto (MCL)

Se evaluó la seguridad de BRUKINSA en 118 pacientes con MCL que recibieron al menos un tratamiento previo en dos ensayos clínicos de un único grupo, BGB-3111-206 [NCT03206970] y BGB-3111-AU-003 [NCT02343120]. La mediana de edad de los pacientes que recibieron BRUKINSA en los estudios BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003 fue de 62 años (rango: 34 a 86), el 75 % eran hombres, el 75 % eran asiáticos, el 21 % eran blancos y el 94 % tenía un grado de actividad según el ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] de 0 a 1. Los pacientes tenían una mediana de 2 líneas de tratamiento previas (rango: 1 a 4). En el ensayo BGB-3111-206, se requería un recuento de plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/l$ independientemente de la ayuda del factor de crecimiento, enzimas hepáticas $\leq 2,5 \times$ el límite superior de la normalidad (upper limit of normal, ULN), bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN. En el ensayo BGB-3111-AU-003, se requería un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/l$ independientemente de la ayuda del factor de crecimiento, enzimas hepáticas $\leq 3 \times$ el límite superior de la normalidad, bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN. En ambos ensayos se exigía un CLcr ≥ 30 ml/min. En ambos ensayos se excluyeron los pacientes con alotrasplante de precursores hematopoyéticos previo, exposición a un inhibidor de BTK, infección conocida por VIH y evidencia serológica de infección por hepatitis B o hepatitis C activa y pacientes que requieran inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A. Los pacientes recibieron BRUKINSA en dosis de 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día. Entre los pacientes que recibían BRUKINSA, el 79 % estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 68 % estuvieron expuestos durante más de un año.

Se produjeron eventos mortales en el término de los 30 días desde la última dosis de BRUKINSA en 8 (7 %) de los 118 pacientes con MCL. Los casos mortales incluyeron neumonía en 2 pacientes y hemorragia cerebral en un paciente.

Se han informado reacciones adversas serias en 36 pacientes (31 %). Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron neumonía (11 %) y hemorragia (5 %).

De los 118 pacientes con MCL que recibieron tratamiento con BRUKINSA, 8 (7 %) pacientes discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas en los ensayos. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la discontinuación del tratamiento fue neumonía (3,4 %). Un (0,8 %) paciente presentó una reacción adversa que dio lugar a una reducción de la dosis (hepatitis B).

En la Tabla 5 se resumen las reacciones adversas en los ensayos BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003.

Tabla 5: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes que recibieron BRUKINSA en los ensayos BGB-3111206 y BGB-3111-AU-003

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato o sistema	Reacción adversa	Porcentaje de pacientes (N=118)	
		Todos los grados %	Grado 3 o mayor %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia y Disminución del recuento de neutrófilos	38	15
	Trombocitopenia y Disminución del recuento de plaquetas	27	5
	Leucopenia y Disminución del recuento de leucocitos	25	5
	Anemia y Disminución de la hemoglobina	14	8
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas ¶	39	0
	Neumonía §	15	10 [^]
	Infección urinaria	11	0,8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	36	0
	Hematomas *	14	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	23	0,8
	Estreñimiento	13	0
Trastornos vasculares	Hipertensión	12	3,4
	Hemorragia †	11	3,4 [^]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ‡	14	3,4

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	14	1,7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	12	0

^ Incluye reacción adversa mortal

* Hematomas incluye todos los términos relacionados que comprendan moretones, hematomas, contusión, equimosis

† Hemorragia incluye todos los términos relacionados que comprendan hemorragia, hematoma

‡ Dolor musculoesquelético incluye dolor musculoesquelético, molestia musculoesquelética, mialgia, dolor de espalda, artralgia, artritis

§ Neumonía incluye neumonía, neumonía micótica, neumonía por *Cryptococcus*, neumonía por *Streptococcus*, neumonía atípica, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias bajas, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, infección vírica de las vías respiratorias bajas

¶ Erupción cutánea incluye todos los términos relacionados que comprendan erupción

¶ Infección de las vías respiratorias altas incluye infección de las vías respiratorias altas, infección vírica de las vías respiratorias altas

Otras reacciones adversas significativas desde el punto de vista clínico que se produjeron en <10 % de los pacientes con linfoma de células del manto incluyen hemorragia mayor (que se define como hemorragia de Grado ≥ 3 o hemorragia del sistema nervioso central (SNC) de cualquier grado) (5 %), hiperuricemia (6 %) y cefalea (4,2 %).

Tabla 6: Anomalías de laboratorio seleccionadas* (>20 %) en pacientes con MCL en los estudios BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003

Parámetro de laboratorio	Porcentaje de pacientes (N=118)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de neutrófilos	45	20
Disminución de plaquetas	40	7
Disminución de la hemoglobina	27	6
Linfocitosis †	41	16
Anomalías químicas		
Aumento del ácido úrico en sangre	29	2,6
Aumento de la ALT	28	0,9

Aumento de la bilirrubina	24	0,9
---------------------------	----	-----

* En función de las mediciones de laboratorio.

† La linfocitosis asintomática es un efecto conocido de la inhibición de BTK.

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre BRUKINSA

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 7: Interacciones medicamentosas que afectan el zanubrutinib

Inhibidores moderados y potentes del CYP3A	
<i>Efecto clínico</i>	• La coadministración con un inhibidor moderado o potente del CYP3A aumenta la C_{max} y el AUC del zanubrutinib [ver <i>Farmacología clínica</i>], lo que puede aumentar el riesgo de las toxicidades de BRUKINSA.
<i>Prevención tratamiento</i>	o • Reducir la dosis de BRUKINSA cuando se coadministra con inhibidores moderados o potentes del CYP3A [ver <i>Posología y modo de administración</i>].
Inductores moderados y potentes del CYP3A	
<i>Efecto clínico</i>	• La coadministración con un inductor moderado o potente del CYP3A disminuye la C_{max} y el AUC del zanubrutinib [ver <i>Farmacología clínica</i>], lo que puede reducir la eficacia de BRUKINSA.
<i>Prevención tratamiento</i>	o • Evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores moderados o potentes del CYP3A [ver <i>Posología y modo de administración</i>].

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al teléfono 00571 6460505 Ext 1206, ó a la dirección electrónica info@tecnofarma.com.co ó farmacovigilancia@tecnofarma.com.co.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

La dosis recomendada de BRUKINSA es de 160 mg por vía oral dos veces al día o 320 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. BRUKINSA se puede tomar con o sin alimentos. Se les debe indicar a los pacientes que deben tragar las cápsulas enteras acompañadas con agua. Se debe informar a los pacientes que no deben abrir, romper ni masticar las cápsulas. Si se omite una dosis de BRUKINSA, se debe tomar tan pronto como sea posible en el mismo día y el siguiente día se debe retomar el cronograma habitual

Modificación de la dosis en pacientes con disfunción hepática

La dosis recomendada de BRUKINSA para los pacientes con disfunción hepática grave es de 80 mg por vía oral dos veces al día.

Modificaciones de la dosis en caso de interacciones medicamentosas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las modificaciones recomendadas de la dosis de BRUKINSA en caso de interacciones medicamentosas se presentan en la Tabla 3

Tabla 3: Modificaciones de la dosis para el uso con inhibidores o inductores del CYP3A

Fármaco coadministrado	Dosis recomendada de BRUKINSA
Inhibidor potente del CYP3A	80 mg una vez al día Se debe interrumpir la administración según las recomendaciones para las reacciones adversas [ver Posología y modo de administración].
Inhibidor moderado del CYP3A	80 mg dos veces al día Se debe modificar la dosis según las recomendaciones para las reacciones adversas [ver Posología y modo de administración].
Inductor moderado o potente del CYP3A	Se debe evitar el uso concomitante.

Luego de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, se debe retomar la dosis anterior de BRUKINSA.

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas de la dosis de BRUKINSA en caso de reacciones adversas de Grado 3 o mayor se presentan en la Tabla 4:

Tabla 4: Modificación recomendada de la dosis en caso de reacción adversa

Evento	Aparición de la reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día)
	Primera	Interrumpir BRUKINSA



Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o mayor		Una vez que se haya resuelto la toxicidad con la recuperación a un Grado 1 o menor o al nivel basal: retomar con 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día
Neutropenia febril de Grado 3	Segunda	Interrumpir BRUKINSA Una vez que se haya resuelto la toxicidad con la recuperación a un Grado 1 o menor o al nivel basal: retomar con 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día
Trombocitopenia con sangrado significativo de Grado 3		
Neutropenia de Grado 4 (durante más de 10 días consecutivos)	Tercera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que se haya resuelto la toxicidad con la recuperación a un Grado 1 o menor o al nivel basal: retomar con 80 mg una vez al día
Trombocitopenia de Grado 4 (durante más de 10 días consecutivos)	Cuarta	Discontinuar BRUKINSA

La linfocitosis asintomática no debe considerarse una reacción adversa, y estos pacientes deben continuar tomando BRUKINSA.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008248 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201225940

CONCEPTO: Revisada la respuesta a auto emitida en el Acta No. 06 de (2021), numeral 3.1.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el producto BRUKINSA (Zanubrutinib) para “el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (mantle cell lymphoma, MCL) que han recibido, al menos, un tratamiento previo”, la Sala encuentra que presentó información adicional del estudio BGB-3111-206 fase 2, abierto, con corte del 08 de septiembre de 2020, que evidencia similares resultados en los desenlaces ORR, RC, DOR, enfermedad progresiva y un incremento de PFS, con respecto al análisis del 31 de agosto de 2019. Adicionalmente, presenta un análisis comparativo indirecto con otras alternativas de tratamiento, tales como quimioterapia y rituximab, bortezomib, lenalidomida e ibrutinib. La Sala considera que los desenlaces evaluados en el estudio tienen un carácter subrogado, sin que haya dado explicación sobre una correlación clara con

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la supervivencia global o con la calidad de vida. Asimismo, por no contar con un comparador, no es posible diferenciar el verdadero impacto del balance beneficio/riesgo del medicamento.

Las comparaciones indirectas de ensayos clínicos con otros principios activos no son consideradas como técnicas adecuadas para dilucidar las dudas respecto a la eficacia y seguridad de un medicamento, debido a las diferencias metodológicas de cada ensayo, que se hubiese podido superar con un diseño utilizando comparador activo. Llama la atención que aún siendo limitada la incidencia de la patología, el ensayo clínico pivotal logró captar 86 pacientes.

Para la Sala continúa la preocupación por la alta incidencia de eventos adversos serios (mayor o igual a grado III, 39.5%), sin que el interesado haya allegado una muestra suficiente de pacientes que despejen la duda sobre la eficacia en la indicación propuesta y sin que haya presentado la evaluación de calidad de vida solicitada. Teniendo en cuenta que hay estudios en curso, la Sala considera prudente esperar a conocer los resultados de los mismos. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la indicación solicitada para el producto de la referencia.

3.1.1.3. PROVOCHOLINE®

Expediente : 20205710
Radicado : 20211130294 / 20211166432
Fecha : 20/08/2021
Interesado : Masters Pharmaceuticals Limited

Composición: Cloruro de metacolina: 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg, 1600 mg.

Forma farmacéutica: Polvo para solución para inhalación por nebulizador

Indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

PROVOCHOLINE está indicado para el diagnóstico de la hiperreactividad de las vías aéreas bronquiales en pacientes sin asma clínicamente aparente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al cloruro de metacolina o a otros agentes para simpaticomiméticos.

VEF inicial <60% previsto (adultos o niños) o <1,5 L (adultos).

Está contraindicado repetir la prueba de provocación el mismo día.

Uso concomitante con medicamentos Betaagonistas, anticolinérgicos y la teofilina pueden ser contraindicados (véase Interacciones medicamentosas).

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Provocholine® (cloruro de metacolina) debe administrarse únicamente por inhalación, es un agente broncoconstrictor sólo para fines de diagnóstico, y no debe utilizarse como agente terapéutico.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de Provocholine® a pacientes con epilepsia, enfermedades cardiovasculares acompañadas de con bradicardia, vagotonía, enfermedad de úlcera péptica, enfermedad tiroidea, obstrucción del tracto urinario u otra que pueda verse afectada negativamente por un agente colinérgico sólo debe llevarse a cabo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Es esencial que la espirometría de referencia sea precisa. Si la espirometría de referencia no se realiza o no se mide con exactitud, y se subestima el VEF1 inicial, los descensos posteriores tras la inhalación pueden ser subestimados y las soluciones de Provocholine® pueden no ser detectadas, resultando en una dosis demasiado alta y una broncoconstricción excesiva.

La prueba de provocación de metacolina con Provocholine® debe realizarse únicamente bajo la supervisión de un médico capacitado y que conozca a fondo todos los aspectos de la técnica de la prueba de provocación con metacolina, todas las contraindicaciones, advertencias y precauciones, y el manejo de la de la dificultad respiratoria. Si el médico está realiza la prueba, otra persona debe estar disponible en el edificio para prestar asistencia si asistencia en caso de necesidad. El paciente nunca debe quedar desatendido durante la prueba.

La medicación y el equipo de emergencia deben estar inmediatamente disponibles para tratar la dificultad respiratoria aguda.

Advertencias

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios con cloruro de metacolina que permitan evaluar su potencial carcinogénico o mutagénico o su efecto sobre la fertilidad.

Cardiovascular

La administración de Provocholine® a pacientes con enfermedades cardiovasculares acompañadas de bradicardia, que podrían verse afectadas negativamente por un agente colinérgico, debe llevarse a cabo sólo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Endocrino y Metabolismo

La administración de Provocholine® a pacientes con enfermedad tiroidea, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, sólo debe realizarse si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales. beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Gastrointestinal

La administración de Provocholine® a pacientes con enfermedad de úlcera péptica, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, debe llevarse a cabo sólo si el médico considera que el beneficio para el para el individuo supera los riesgos potenciales.

Genitourinario

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de Provocholine® a pacientes con obstrucción del tracto urinario, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, sólo debe realizarse si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Neurológico

La administración de Provocholine® a pacientes con epilepsia, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, debe llevarse a cabo sólo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Respiratorio

La administración de Provocholine® puede provocar una broncoconstricción grave, si no se siguen las pautas de las directrices para una administración cuidadosa. Los pacientes con hiperreactividad grave de las vías respiratorias pueden experimentar broncoconstricción con las dosis más bajas de Provocholine®, o con el diluyente solo. Si se produce una broncoconstricción grave, debe revertirse inmediatamente mediante la administración de un β -agonista inhalado de acción rápida. Debido al potencial de broncoconstricción severa, la prueba de Provocholine® no debe realizarse en ningún paciente con un EI FEV1 basal es inferior a 1,5 litros o al 70% del valor previsto.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas a la Provocholine® incluyen dolor de cabeza, irritación de la garganta, mareos y picores.

Interacciones:

Bloqueadores Betaadrenérgicos: Pueden impedir la reversión de la broncoconstricción causada por la Provocholine®.

Beta-agonistas, anticolinérgicos y teofilina: Inhiben la respuesta a la Provocholine®; por lo tanto, no tome estos medicamentos antes de usar la Provocholine®.

Corticosteroides orales o inhalados, y cromoglicato inhalado: Pueden disminuir la respuesta a la Provocholine®.

Vía de administración: Inhalación

Dosificación y Grupo etario:

Posología

- Adultos y niños a partir de 5 años:

Antes del comienzo de la prueba de provocación por inhalación de PROVOCHOLINE, se deben realizar pruebas sobre las funciones pulmonares basales. Para poder someter a un sujeto a la prueba, éste debe presentar un FEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo) de, al menos, el 70% del valor previsto.

En una prueba positiva, el nivel de reducción en el FEV1 es del 20% con respecto al valor obtenido en la prueba de las funciones pulmonares basales con una solución control de cloruro sódico. Este valor de reducción debe ser calculado y registrado antes del comienzo de la prueba con PROVOCHOLINE.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diluciones: (Nota: No inhalar el polvo. No manejar este producto si padece asma o alergia). Todas las diluciones deben hacerse con cloruro sódico al 0,9% inyectable, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0), usando viales vacíos y estériles de vidrio borosilicatado Tipo I. Tras añadir la solución de cloruro sódico, agitar cada vial hasta la obtención de una solución límpida.

Secuencia de dilución – prueba para múltiples pacientes (2-5 pacientes)

Se requieren 2 viales de PROVOCHOLINE.

Método de dosificación de cinco (5) respiraciones en pacientes de 5 años o más:

Administrar el diluyente (el mismo utilizado para reconstituir el polvo de Provocolina) antes de administrar la(s) dosis de dosis de Provocolina para obtener los valores de VEF después el diluyente.

Administración del diluyente para obtener el valor de VEF post-diluyente:

1. Utilizando una jeringa y una aguja de 3 mL, extraiga de 2 a 3 mL del diluyente (solución salina al 0,9% o solución salina al 0,9% con 0,4% de fenol) y dispensar en el nebulizador utilizando un filtro estéril retenedor de bacterias (porosidad de 0,22 μ M).

2. Indique al paciente que sostenga el nebulizador en posición vertical con la boquilla en la boca. El paciente debe llevar una pinza nasal mientras inhala del nebulizador.

3. Al final de la exhalación durante la respiración corriente (capacidad residual funcional), indique al paciente que inhale lenta y profundamente a través de la boquilla. Dispense el dosímetro poco después de que comience la inhalación oral comienza. Anime al paciente a seguir inhalando lentamente (unos 5 segundos para completar la inhalación) y a mantener la respiración a la capacidad pulmonar total (CPT) durante otros 5 segundos.

4. Repita el paso 3 para un total de cinco inhalaciones de capacidad inspiratoria. No tarde más de 2 minutos en realizar estas 5 inhalaciones.

5. Realice una espirometría y mida el FEV 30 y 90 segundos después de la quinta inhalación del nebulizador para obtener el valor del FEV post-diluyente. Estos valores pueden dejarse a temperatura ambiente (espirómetro) y a presión saturada (ATPS). Si el valor de FEV no es de calidad aceptable, repita el procedimiento. Si el VEF post-diluyente disminuye en mayor o igual que 20% con respecto al VEF basal, no administrar más inhalaciones y proceder al paso 8. Si el VEF post-diluyente disminuye en < 20% con respecto al VEF basal, continúe con el paso 6. Administración de Provocolina en una prueba de provocación con metacolina.

6. Utilizando una jeringa y una aguja de 3 mL, extraiga la concentración de Provocolina recomendada (ver Tabla 1) que se preparó utilizando el método de cuadruplicar la dosis y dispensar en el nebulizador utilizando un filtro estéril retenedor de bacterias (porosidad de 0,22 μ m). Véase la Tabla 4 para la preparación de las soluciones de Provocholine por el método de la dosis cuádruple.

Tabla 1: Concentraciones recomendadas de Provocolina (s) [Dosis cuadruplicadas (s)]

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Concentración de Provocolina	
Solución 5	0.0625 mg/mL
Solución 4	0.25 mg/mL
Solución 3	1 mg/mL
Solución 2	4 mg/mL
Solución 1	16 mg/mL

7. Repita los pasos 2 a 5 para cada concentración de Provocolina, vaciando el nebulizador entre cada concentración. Para mantener el efecto acumulativo de Provocolina relativamente constante, el intervalo de tiempo entre el inicio de dos concentraciones subsiguientes debe mantenerse en 5 minutos. Interrumpir la dosificación si el VEF ha disminuido en $\geq 20\%$ respecto al VEF posterior al diluyente es $\leq 1,5$ litros en adultos, o la mayor concentración de Provocholine (16 mg/mL) ha sido administrada (lo que ocurra primero). No administrar concentraciones adicionales de Provocolina® si se produce una broncoconstricción grave.

8. Una vez finalizada la prueba, administre un β -agonista inhalado al paciente para acelerar el retorno del FEV dentro del 90% de la línea de base y para aliviar cualquier molestia (la mayoría de los pacientes vuelven a la función pulmonar normal función pulmonar normal en los 5 minutos siguientes a la administración del β -agonista; en cambio, la mayoría de los pacientes de los pacientes vuelven a la función pulmonar normal en 30-45 minutos sin la administración de β -agonistas). Espere 10 minutos y medir el FEV y la capacidad vital. No se debe permitir que los pacientes abandonen el laboratorio hasta que su FEV haya vuelto a estar dentro del 90% de la línea de base.

9. Después de la prueba, lave y limpie bien los nebulizadores reutilizables según las recomendaciones del fabricante. recomendaciones del fabricante.

Método de dos (2) minutos de respiración corriente en pacientes de 5 años o más

Administrar el diluyente (el mismo diluyente utilizado para reconstituir el polvo de Provocolina) antes de administrar la(s) dosis de Provocolina para obtener los valores de VEF después del diluyente.

Administrar el diluyente y la(s) dosis de Provocolina utilizando el nebulizador English Wright u otro nebulizador adecuado, siempre y cuando la salida del dispositivo y el tamaño de las partículas estén caracterizados.

Administración del diluyente para obtener el valor de FEV posterior al diluyente

1. Utilizando una jeringa y una aguja de 3 mL, extraiga de 2 a 3 mL del diluyente (solución salina al 0,9% o solución salina al 0,9% con 0,4% de fenol) y dispensar en el nebulizador utilizando un filtro estéril retenedor de bacterias (porosidad 0,22 μ M).

2. Indique al paciente que se relaje y respire el aerosol tranquilamente (respiración tidal) durante 2 minutos de inhalación tiempo de inhalación.

3. Coloque la máscara facial sin apretar sobre la nariz y la boca o la boquilla en la boca (con una pinza nasal nasal) del paciente. El paciente debe sostener el nebulizador para evitar el calentamiento de la solución. El nebulizador debe mantenerse erguido y vertical.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. Ponga en marcha el nebulizador ajustando el medidor de flujo para que el nebulizador funcione a la potencia calibrada salida calibrada (0,13 mL/minuto para el nebulizador Wright inglés). Ponga en marcha el cronómetro inmediatamente.

5. Después de exactamente 2 minutos, apague el caudalímetro, retire la máscara facial (o la boquilla de la boca) y deseche la solución restante.

6. Realice una espirometría y mida el FEV 30 y 90 segundos después del final de la inhalación para obtener el VEF post-diluyente. Estos valores pueden dejarse a temperatura ambiente (espirómetro) y a presión saturada (ATPS). Si el valor del FEV no es de calidad aceptable, repita el procedimiento. Si el FEV post-diluyente disminuye en $\geq 20\%$ con respecto al VEF basal, no se deben realizar más inhalaciones y se debe pasar al paso 9. Si el VEF post-diluyente FEV post-diluyente cae en $<20\%$ del FEV basal, continúe con el Paso 7.

Administración de Provocolina en una prueba de provocación con metacolina

7. Utilizando una jeringa y una aguja de 3 mL, extraiga la dosis recomendada de Provocolina (véase la Tabla 2) utilizando el método de duplicación o cuadruplicación de la dosis y dispensar en el nebulizador utilizando un filtro estéril de retención bacteriana (porosidad de $0,22 \mu\text{M}$). Estéril (porosidad de $0,22 \mu\text{M}$). Consulte las Tablas 3 y 4 para la preparación de las soluciones de Provocolina para los métodos de duplicación y cuadruplicación de dosis, respectivamente.

Tabla 2: Dosis recomendadas de Provocolina por nebulización [duplicando la dosis o cuadruplicando la dosis].

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Duplicación de los incrementos de dosis	
Concentración de Provocolina	Dosis de Provocolina*
Solución A: 16 mg/mL	380 mcg
Solución B: 8 mg/mL	190 mcg
Solución C: 4 mg/mL	95 mcg
Solución D: 2 mg/mL	47.5 mcg
Solución E: 1 mg/mL	23.75 mcg
Solución F: 0.5 mg/mL	11.875 mcg
Solución G: 0.25 mg/mL	5.938 mcg
Solución H: 0.125 mg/mL	2.969 mcg
Solución I: 0.0625 mg/mL	1.484 mcg
Cuadruplicación de los incrementos de dosis	
Solución 1: 16 mg/mL	380 mcg
Solución 2: 4 mg/mL	95 mcg
Solución 3: 1 mg/mL	23.75 mcg
Solución 4: 0.25 mg/mL	5.938 mcg
Solución 5: 0.0625 mg/mL	1.484 mcg
* La dosis administrada se basa en la salida del fármaco del nebulizador Wright inglés y en la duración de la inhalación (2 minutos).	

8. Repita los pasos 2 a 6 para cada dosis de Provocolina, vaciando el nebulizador entre cada dosis. Sin embargo, suspenda la dosificación si el VEF ha disminuido en $\geq 20\%$ con respecto al VEF posdiluviario o si se ha administrado la dosis más alta de dosis de Provocolina (380 mcg) ha sido administrada (lo que ocurra primero). No administrar dosis adicionales de Provocolina si se produce una broncoconstricción grave.

9. Una vez finalizada la prueba, administre un β -agonista inhalado al paciente para acelerar el retorno del FEV dentro del 90% de la línea de base y para aliviar cualquier molestia (la mayoría de los pacientes vuelven a la función pulmonar normal función pulmonar normal en los 5 minutos siguientes a la administración del β -agonista; en cambio, la mayoría de los pacientes de los pacientes vuelven a la función pulmonar normal en 30-45 minutos sin la administración de β -agonistas). Espere 10 minutos y medir el FEV y la capacidad vital. No se debe permitir que los pacientes abandonen el laboratorio hasta que su FEV haya vuelto a estar dentro del 90% de la línea de base.

10. Después de la prueba, lave y limpie bien los nebulizadores reutilizables de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y deseche adecuadamente los nebulizadores desechables.

Reconstitución y dilución antes de la administración y almacenamiento de las soluciones que Provocholine® requiere reconstitución antes de su uso (ver Tablas 3 y 4):

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Añadir 6,25 mL de cloruro de sodio inyectable al 0,9% (solución salina al 0,9%) o cloruro de sodio inyectable al 0,9% con fenol al 0,4% (solución salina al 0,9) a los viales suministrados que contienen 100 mg de provocolina en polvo Agitar el vial para obtener una solución clara Diluir la solución de Provocholine® reconstituida:

Utilizando viales de vidrio de borosilicato USP Tipo 1 estériles, diluir la solución de provocolina reconstituida con solución salina al 0,9% o con solución salina al 0,4%, duplicando la concentración (ver Tabla 3) o cuadruplicando la concentración (ver Tabla 4).

Después de añadir el diluyente, agitar cada vial para obtener una solución clara. Utilizar el mismo diluyente para preparar todas las concentraciones. Utilizar un filtro estéril retenedor de bacterias (porosidad de 0,22 µM) al transferir la solución reconstituida o diluida solución de cada vial (al menos 2 mL) a un nebulizador.

Refrigere las soluciones reconstituidas y diluidas a una temperatura de 36 F a 46 F (2 C a 8 C) durante un máximo de 2 semanas.

Dado que la temperatura de la solución afecta al rendimiento del nebulizador, las soluciones deben sacarse del refrigerador y dejar que se equilibren a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos) antes de usarlas.

Tabla 3: Reconstitución y dilución del polvo de provocolina suministrado: Duplicación de las Concentraciones

Tomar	Agregar 0.9 % de solución salina o 0.9% de solución salina con 0.4 % de fenol	Concentración (Volumen total) después de la reconstitución o dilución.
100 mg de Provocholine en polvo en un vial suministrado	6.25 mL	16 mg/mL (6.25 mL) (Solución A)
3 ml de Solución A	3 ml	8 mg/mL (6 mL) (Solución B)
3 ml de Solución B	3 ml	4 mg/mL (6 mL) (Solución C)
3 ml de Solución C	3 ml	2 mg/mL (6 mL) (Solución D)
3 ml de Solución D	3 ml	1 mg/mL (6 mL) (Solución E)
3 ml de Solución E	3 ml	0.5 mg/mL (6 mL) (Solución F)
3 ml de Solución F	3 ml	0.25 mg/mL (6 mL) (Solución G)
3 ml de Solución G	3 ml	0.125 mg/mL (6 mL) (Solución H)
3 ml de Solución H	3 ml	0.0625 mg/mL (6 mL) (Solución I)

Tabla 4: Reconstitución y dilución del polvo de provocolina suministrado: Concentraciones Cuádruples



Tomar	Agregar 0.9 % de solución salina o 0.9% de solución salina con 0.4 % de fenol	Concentración (Volumen total) después de la reconstitución o dilución.
100 mg de Provolina en polvo en un vial suministrado	6.25 mL	16 mg/mL (6.25 mL) (Solución 1)
3 mL de Solución 1	9 mL	4 mg/mL (12 mL) solución 2
3 mL de solución 2	9 mL	1 mg/mL (12 mL) solución 3
3 mL de solución 3	9 mL	0.25 mg/mL (12 mL) solución 4
3 mL de solución 4	9 mL	0.0625 mg/mL (12 mL) solución 5

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica sin fines de obtención de registro sanitario
- Solicitud de inclusión en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211130294
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211130294

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

Composición: Cloruro de metacolina: 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg, 1600 mg.

Forma farmacéutica: Polvo para solución para inhalación por nebulizador

Indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

PROVOCHOLINE está indicado para el diagnóstico de la hiperreactividad de las vías aéreas bronquiales en pacientes sin asma clínicamente aparente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al cloruro de metacolina o a otros agentes para simpaticomiméticos.

VEF inicial <60% previsto (adultos o niños) o <1,5 L (adultos).

Está contraindicado repetir la prueba de provocación el mismo día.

Uso concomitante con medicamentos Betaagonistas, anticolinérgicos y la teofilina pueden ser contraindicados (véase Interacciones medicamentosas).

Precauciones y advertencias:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones

Provocholine® (cloruro de metacolina) debe administrarse únicamente por inhalación, es un agente broncoconstrictor sólo para fines de diagnóstico, y no debe no debe utilizarse como agente terapéutico.

La administración de Provocholine® a pacientes con epilepsia, enfermedades cardiovasculares acompañadas de con bradicardia, vagotonía, enfermedad de úlcera péptica, enfermedad tiroidea, obstrucción del tracto urinario u otra que pueda verse afectada negativamente por un agente colinérgico sólo debe llevarse a cabo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Es esencial que la espirometría de referencia sea precisa. Si la espirometría de referencia no se realiza o no se mide con exactitud, y se subestima el VEF1 inicial, los descensos posteriores tras la inhalación pueden ser subestimados y las soluciones de Provocholine® pueden no ser detectadas, resultando en una dosis demasiado alta y una broncoconstricción excesiva.

La prueba de provocación de metacolina con Provocholine® debe realizarse únicamente bajo la supervisión de un médico capacitado y que conozca a fondo todos los aspectos de la técnica de la prueba de provocación con metacolina, todas las contraindicaciones, advertencias y precauciones, y el manejo de la de la dificultad respiratoria. Si el médico está realiza la prueba, otra persona debe estar disponible en el edificio para prestar asistencia si asistencia en caso de necesidad. El paciente nunca debe quedar desatendido durante la prueba.

La medicación y el equipo de emergencia deben estar inmediatamente disponibles para tratar la dificultad respiratoria aguda.

Advertencias

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios con cloruro de metacolina que permitan evaluar su potencial carcinogénico o mutagénico o su efecto sobre la fertilidad.

Cardiovascular

La administración de Provocholine® a pacientes con enfermedades cardiovasculares acompañadas de bradicardia, que podrían verse afectadas negativamente por un agente colinérgico, debe llevarse a cabo sólo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Endocrino y Metabolismo

La administración de Provocholine® a pacientes con enfermedad tiroidea, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, sólo debe realizarse si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales. beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Gastrointestinal

La administración de Provocholine® a pacientes con enfermedad de úlcera péptica, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, debe llevarse a cabo sólo si el médico considera que el beneficio para el para el individuo supera los riesgos potenciales.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Genitourinario

La administración de Provocholine® a pacientes con obstrucción del tracto urinario, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, sólo debe realizarse si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Neurológico

La administración de Provocholine® a pacientes con epilepsia, que podría verse afectada negativamente por un agente colinérgico, debe llevarse a cabo sólo si el médico considera que el beneficio para el individuo supera los riesgos potenciales.

Respiratorio

La administración de Provocholine® puede provocar una broncoconstricción grave, si no se siguen las pautas de las directrices para una administración cuidadosa. Los pacientes con hiperreactividad grave de las vías respiratorias pueden experimentar broncoconstricción con las dosis más bajas de Provocholine®, o con el diluyente solo. Si se produce una broncoconstricción grave, debe revertirse inmediatamente mediante la administración de un β -agonista inhalado de acción rápida. Debido al potencial de broncoconstricción severa, la prueba de Provocholine® no debe realizarse en ningún paciente con un EI FEV1 basal es inferior a 1,5 litros o al 70% del valor previsto.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas a la Provocholine® incluyen dolor de cabeza, irritación de la garganta, mareos y picores.

Interacciones:

Bloqueadores Betaadrenérgicos: Pueden impedir la reversión de la broncoconstricción causada por la Provocholine®.

Beta-agonistas, anticolinérgicos y teofilina: Inhiben la respuesta a la Provocholine®; por lo tanto, no tome estos medicamentos antes de usar la Provocholine®.

Corticosteroides orales o inhalados, y cromoglicato inhalado: Pueden disminuir la respuesta a la Provocholine®.

Vía de administración: Inhalación

Dosificación y Grupo etario:

Posología

- **Adultos y niños a partir de 5 años:**

Antes del comienzo de la prueba de provocación por inhalación de PROVOCHOLINE, se deben realizar pruebas sobre las funciones pulmonares basales. Para poder someter a un sujeto a la prueba, éste debe presentar un FEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo) de, al menos, el 70% del valor previsto.



En una prueba positiva, el nivel de reducción en el FEV1 es del 20% con respecto al valor obtenido en la prueba de las funciones pulmonares basales con una solución control de cloruro sódico. Este valor de reducción debe ser calculado y registrado antes del comienzo de la prueba con PROVOCHOLINE.

Diluciones: (Nota: No inhalar el polvo. No manejar este producto si padece asma o alergia). Todas las diluciones deben hacerse con cloruro sódico al 0,9% inyectable, conteniendo fenol al 0,4% (pH = 7,0), usando viales vacíos y estériles de vidrio borosilicatado Tipo I. Tras añadir la solución de cloruro sódico, agitar cada vial hasta la obtención de una solución límpida.

Secuencia de dilución – prueba para múltiples pacientes (2-5 pacientes)

Se requieren 2 viales de PROVOCHOLINE.

Método de dosificación de cinco (5) respiraciones en pacientes de 5 años o más:

Administrar el diluyente (el mismo utilizado para reconstituir el polvo de Provocolina) antes de administrar la(s) dosis de dosis de Provocolina para obtener los valores de VEF después el diluyente.

Administración del diluyente para obtener el valor de VEF post-diluyente:

1. Utilizando una jeringa y una aguja de 3 mL, extraiga de 2 a 3 mL del diluyente (solución salina al 0,9% o solución salina al 0,9% con 0,4% de fenol) y dispensar en el nebulizador utilizando un filtro estéril retenedor de bacterias (porosidad de 0,22 µM).

2. Indique al paciente que sostenga el nebulizador en posición vertical con la boquilla en la boca. El paciente debe llevar una pinza nasal mientras inhala del nebulizador.

3. Al final de la exhalación durante la respiración corriente (capacidad residual funcional), indique al paciente que inhale lenta y profundamente a través de la boquilla. Dispense el dosímetro poco después de que comience la inhalación oral comienza. Anime al paciente a seguir inhalando lentamente (unos 5 segundos para completar la inhalación) y a mantener la respiración a la capacidad pulmonar total (CPT) durante otros 5 segundos.

4. Repita el paso 3 para un total de cinco inhalaciones de capacidad inspiratoria. No tarde más de 2 minutos en realizar estas 5 inhalaciones.

5. Realice una espirometría y mida el FEV 30 y 90 segundos después de la quinta inhalación del nebulizador para obtener el valor del FEV post-diluyente. Estos valores pueden dejarse a temperatura ambiente (espirómetro) y a presión saturada (ATPS). Si el valor de FEV no es de calidad aceptable, repita el procedimiento. Si el VEF post-diluyente disminuye en mayor o igual que 20% con respecto al VEF basal, no administrar más inhalaciones y proceder al paso 8. Si el VEF post-diluyente disminuye en < 20% con respecto al VEF basal, continúe con el paso 6. Administración de Provocolina en una prueba de provocación con metacolina.

6. Utilizando una jeringa y una aguja de 3 mL, extraiga la concentración de Provocolina recomendada (ver Tabla 1) que se preparó utilizando el método de cuadruplicar la dosis y dispensar en el nebulizador utilizando un filtro estéril retenedor de bacterias (porosidad de 0,22 µm). Véase la Tabla 4 para la preparación de las soluciones de Provocholine por el método de la dosis cuádruple.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Concentraciones recomendadas de Provocolina (s) [Dosis cuadruplicadas (s)]

Concentración de Provocolina	
Solución 5	0.0625 mg/mL
Solución 4	0.25 mg/mL
Solución 3	1 mg/mL
Solución 2	4 mg/mL
Solución 1	16 mg/mL

7. Repita los pasos 2 a 5 para cada concentración de Provocolina, vaciando el nebulizador entre cada concentración. Para mantener el efecto acumulativo de Provocolina relativamente constante, el intervalo de tiempo entre el inicio de dos concentraciones subsiguientes debe mantenerse en 5 minutos. Interrumpir la dosificación si el VEF ha disminuido en $\geq 20\%$ respecto al VEF posterior al diluyente es $\leq 1,5$ litros en adultos, o la mayor concentración de Provocholine (16 mg/mL) ha sido administrada (lo que ocurra primero). No administrar concentraciones adicionales de Provocolina® si se produce una broncoconstricción grave.

8. Una vez finalizada la prueba, administre un β -agonista inhalado al paciente para acelerar el retorno del FEV dentro del 90% de la línea de base y para aliviar cualquier molestia (la mayoría de los pacientes vuelven a la función pulmonar normal función pulmonar normal en los 5 minutos siguientes a la administración del β -agonista; en cambio, la mayoría de los pacientes de los pacientes vuelven a la función pulmonar normal en 30-45 minutos sin la administración de β -agonistas). Espere 10 minutos y medir el FEV y la capacidad vital. No se debe permitir que los pacientes abandonen el laboratorio hasta que su FEV haya vuelto a estar dentro del 90% de la línea de base.

9. Después de la prueba, lave y limpie bien los nebulizadores reutilizables según las recomendaciones del fabricante. recomendaciones del fabricante.

Método de dos (2) minutos de respiración corriente en pacientes de 5 años o más

Administrar el diluyente (el mismo diluyente utilizado para reconstituir el polvo de Provocolina) antes de administrar la(s) dosis de Provocolina para obtener los valores de VEF después del diluyente.

Administrar el diluyente y la(s) dosis de Provocolina utilizando el nebulizador English Wright u otro nebulizador adecuado, siempre y cuando la salida del dispositivo y el tamaño de las partículas estén caracterizados.

Administración del diluyente para obtener el valor de FEV posterior al diluyente

1. Utilizando una jeringa y una aguja de 3 mL, extraiga de 2 a 3 mL del diluyente (solución salina al 0,9% o solución salina al 0,9% con 0,4% de fenol) y dispensar en el nebulizador utilizando un filtro estéril retenedor de bacterias (porosidad 0,22 μ M).

2. Indique al paciente que se relaje y respire el aerosol tranquilamente (respiración tidal) durante 2 minutos de inhalación tiempo de inhalación.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Coloque la máscara facial sin apretar sobre la nariz y la boca o la boquilla en la boca (con una pinza nasal nasal) del paciente. El paciente debe sostener el nebulizador para evitar el calentamiento de la solución. El nebulizador debe mantenerse erguido y vertical.

4. Ponga en marcha el nebulizador ajustando el medidor de flujo para que el nebulizador funcione a la potencia calibrada salida calibrada (0,13 mL/minuto para el nebulizador Wright inglés). Ponga en marcha el cronómetro inmediatamente.

5. Después de exactamente 2 minutos, apague el caudalímetro, retire la máscara facial (o la boquilla de la boca) y deseche la solución restante.

6. Realice una espirometría y mida el FEV 30 y 90 segundos después del final de la inhalación para obtener el VEF post-diluyente. Estos valores pueden dejarse a temperatura ambiente (espirómetro) y a presión saturada (ATPS). Si el valor del FEV no es de calidad aceptable, repita el procedimiento. Si el FEV post-diluyente disminuye en $\geq 20\%$ con respecto al VEF basal, no se deben realizar más inhalaciones y se debe pasar al paso 9. Si el VEF post-diluyente FEV post-diluyente cae en $<20\%$ del FEV basal, continúe con el Paso 7.

Administración de Provocolina en una prueba de provocación con metacolina

7. Utilizando una jeringa y una aguja de 3 mL, extraiga la dosis recomendada de Provocolina (véase la Tabla 2) utilizando el método de duplicación o cuadruplicación de la dosis y dispensar en el nebulizador utilizando un filtro estéril de retención bacteriana (porosidad de $0,22 \mu\text{M}$). Estéril (porosidad de $0,22 \mu\text{M}$). Consulte las Tablas 3 y 4 para la preparación de las soluciones de Provocolina para los métodos de duplicación y cuadruplicación de dosis, respectivamente.

Tabla 2: Dosis recomendadas de Provocolina por nebulización [duplicando la dosis o cuadruplicando la dosis].

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Duplicación de los incrementos de dosis	
Concentración de Provocolina	Dosis de Provocolina*
Solución A: 16 mg/mL	380 mcg
Solución B: 8 mg/mL	190 mcg
Solución C: 4 mg/mL	95 mcg
Solución D: 2 mg/mL	47.5 mcg
Solución E: 1 mg/mL	23.75 mcg
Solución F: 0.5 mg/mL	11.875 mcg
Solución G: 0.25 mg/mL	5.938 mcg
Solución H: 0.125 mg/mL	2.969 mcg
Solución I: 0.0625 mg/mL	1.484 mcg
Cuadruplicación de los incrementos de dosis	
Solución 1: 16 mg/mL	380 mcg
Solución 2: 4 mg/mL	95 mcg
Solución 3: 1 mg/mL	23.75 mcg
Solución 4: 0.25 mg/mL	5.938 mcg
Solución 5: 0.0625 mg/mL	1.484 mcg
* La dosis administrada se basa en la salida del fármaco del nebulizador Wright inglés y en la duración de la inhalación (2 minutos).	

8. Repita los pasos 2 a 6 para cada dosis de Provocolina, vaciando el nebulizador entre cada dosis. Sin embargo, suspenda la dosificación si el VEF ha disminuido en $\geq 20\%$ con respecto al VEF posdiluviano o si se ha administrado la dosis más alta de dosis de Provocolina (380 mcg) ha sido administrada (lo que ocurra primero). No administrar dosis adicionales de Provocolina si se produce una broncoconstricción grave.

9. Una vez finalizada la prueba, administre un β -agonista inhalado al paciente para acelerar el retorno del FEV dentro del 90% de la línea de base y para aliviar cualquier molestia (la mayoría de los pacientes vuelven a la función pulmonar normal función pulmonar normal en los 5 minutos siguientes a la administración del β -agonista; en cambio, la mayoría de los pacientes de los pacientes vuelven a la función pulmonar normal en 30-45 minutos sin la administración de β -agonistas). Espere 10 minutos y medir el FEV y la capacidad vital. No se debe permitir que los pacientes abandonen el laboratorio hasta que su FEV haya vuelto a estar dentro del 90% de la línea de base.

10. Después de la prueba, lave y limpie bien los nebulizadores reutilizables de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y deseche adecuadamente los nebulizadores desechables.

Reconstitución y dilución antes de la administración y almacenamiento de las soluciones que Provocholine® requiere reconstitución antes de su uso (ver Tablas 3 y 4):

Añadir 6,25 mL de cloruro de sodio inyectable al 0,9% (solución salina al 0,9%) o cloruro de sodio inyectable al 0,9% con fenol al 0,4% (solución salina al 0,9) a los

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



viales suministrados que contienen 100 mg de provocolina en polvo Agitar el vial para obtener una solución clara

Diluir la solución de Provocholine® reconstituida:

Utilizando viales de vidrio de borosilicato USP Tipo 1 estériles, diluir la solución de provocolina reconstituida con solución salina al 0,9% o con solución salina al 0,4%, duplicando la concentración (ver Tabla 3) o cuadruplicando la concentración (ver Tabla 4).

Después de añadir el diluyente, agitar cada vial para obtener una solución clara. Utilizar el mismo diluyente para preparar todas las concentraciones. Utilizar un filtro estéril retenedor de bacterias (porosidad de 0,22 µM) al transferir la solución reconstituida o diluida solución de cada vial (al menos 2 mL) a un nebulizador.

Refrigere las soluciones reconstituidas y diluidas a una temperatura de 36 F a 46 F (2 C a 8 C) durante un máximo de 2 semanas.

Dado que la temperatura de la solución afecta al rendimiento del nebulizador, las soluciones deben sacarse del refrigerador y dejar que se equilibren a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos) antes de usarlas.

Tabla 3: Reconstitución y dilución del polvo de provocolina suministrado: Duplicación de las Concentraciones

Tomar	Agregar 0.9 % de solución salina o 0.9% de solución salina con 0.4 % de fenol	Concentración (Volumen total) después de la reconstitución o dilución.
100 mg de Provocolina en polvo en un vial suministrado	6.25 mL	16 mg/mL (6.25 mL) (Solución A)
3 ml de Solución A	3 ml	8 mg/mL (6 mL) (Solución B)
3 ml de Solución B	3 ml	4 mg/mL (6 mL) (Solución C)
3 ml de Solución C	3 ml	2 mg/mL (6 mL) (Solución D)
3 ml de Solución D	3 ml	1 mg/mL (6 mL) (Solución E)
3 ml de Solución E	3 ml	0.5 mg/mL (6 mL) (Solución F)
3 ml de Solución F	3 ml	0.25 mg/mL (6 mL) (Solución G)
3 ml de Solución G	3 ml	0.125 mg/mL (6 mL) (Solución H)
3 ml de Solución H	3 ml	0.0625 mg/mL (6 mL) (Solución I)

Tabla 4: Reconstitución y dilución del polvo de provocolina suministrado: Concentraciones Cuádruples

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tomar	Agregar 0.9 % de solución salina o 0.9% de solución salina con 0.4 % de fenol	Concentración (Volumen total) después de la reconstitución o dilución.
100 mg de Provolina en polvo en un vial suministrado	6.25 mL	16 mg/mL (6.25 mL) (Solución 1)
3 mL de Solución 1	9 mL	4 mg/mL (12 mL) solución 2
3 mL de solución 2	9 mL	1 mg/mL (12 mL) solución 3
3 mL de solución 3	9 mL	0.25 mg/mL (12 mL) solución 4
3 mL de solución 4	9 mL	0.0625 mg/mL (12 mL) solución 5

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 1.2.0.0.N20

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar el inserto y la información para presecibir en idioma castellano.

Finalmente, la sala aplaza la recomendación de inclusión en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles dado que requiere mayor estudio.

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

3.1.1.4. KIENDRA® 0.25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195560
Radicado : 20201255794 / 20211165975
Fecha : 19/08/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0.278 mg de Fumarato de Siponimod correspondiente a 0.25 mg de Siponimod.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Kiendra está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

Contraindicaciones:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

- Pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.
- Pacientes que en los últimos 6 meses presentaron infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (que precisa hospitalización) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV de la New York Heart Association.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado, o síndrome de disfunción sinusal, si no llevan un marcapasos.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Un efecto farmacodinámico fundamental de Kiendra es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Los efectos de Kiendra sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

Antes de instaurar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa).

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Kiendra hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Kiendra, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Kiendra que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Kiendra si el paciente contrae una infección grave.

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica (MC) con Kiendra. Se han descrito casos de MC con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de signos o síntomas de MC, y en los pacientes que los presenten se deben hacer evaluaciones diagnósticas sin demora. Debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado la MC. En caso de diagnóstico de MC, debe instaurarse el tratamiento pertinente.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con Kiendra durante el programa de desarrollo, sí se han descrito casos de LMP con otro modulador del receptor de la S1P. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de datos de RMN o síntomas que puedan indicar una LMP. Si se sospecha que el paciente padece LMP, debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [VZV] que produjo meningitis) durante el programa

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de desarrollo de Kiendra. Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus.

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia.

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Kiendra 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Kiendra. Se recomienda suspender el tratamiento con Kiendra desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

Edema macular

En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%) (A2304). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Kiendra y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Kiendra, así como exploraciones periódicas durante la misma.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Kiendra en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Kiendra es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Kiendra el día 6.

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1. Con el ajuste

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6. El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención.

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Kiendra se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con Kiendra se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Kiendra.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Kiendra con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado.

Como medida de precaución, los pacientes con:

- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 l.p.m.),
- bloqueo AV de primer o segundo grado (tipo Mobitz I),
- o antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado, deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Kiendra por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. En estos pacientes se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc ≥ 500 ms, deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan. Si se precisa tratamiento farmacológico, la observación continuará hasta el día siguiente y, después de la segunda dosis, se repetirá el período de observación de 6 horas.

Debido al riesgo de arritmias graves, Kiendra no debe utilizarse en pacientes con bloqueo sinoauricular.

Kiendra no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

El uso de Kiendra en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Kiendra ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Kiendra puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Kiendra no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc >500 ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Kiendra no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej., amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Kiendra en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej., ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Kiendra no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Kiendra se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Kiendra. Si la frecuencia cardíaca en reposo es >50 l.p.m. con el tratamiento betabloqueante crónico, se puede instaurar el tratamiento con Kiendra. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea >50 l.p.m. Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Kiendra; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Kiendra de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento.

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio A2304, se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Kiendra y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Kiendra cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Kiendra.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con Kiendra, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Kiendra en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Neoplasias cutáneas

En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma basocelular fue del 1,0% en los pacientes tratados con Kiendra y del 1,2% en los que recibieron placebo. No obstante, se han notificado casos adicionales en pacientes tratados con Kiendra cuando la exposición fue mayor. También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con Kiendra y en pacientes que recibieron otro modulador de la S1P.

Se recomienda examinar periódicamente la piel de todos los pacientes, en especial de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel o con lesiones cutáneas sospechosas. Se debe advertir a los pacientes tratados con Kiendra que eviten la exposición a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir simultáneamente fototerapia con radiación UV-B ni fotoquimioterapia PUVA (fotoquimioterapia con psoralenos y rayos ultravioletas A).

Efecto sobre la tensión arterial

En el estudio A2304 de pacientes con EMSP se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%). Los pacientes tratados con Kiendra presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmHg de la tensión sistólica y de 1,2 mmHg de la tensión diastólica en comparación con el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La tensión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con Kiendra.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Kiendra. No obstante, si un paciente en tratamiento con Kiendra presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica, no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. La administración de Kiendra a pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*3 está contraindicada (el genotipo CYP2C9*3*3 está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas). El uso de Kiendra en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada al siponimod.

Retirada del tratamiento

Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación severa tras la suspensión del tratamiento con Kiendra.

Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento de la discapacidad tras suspender la administración de Kiendra y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de retirar el tratamiento con Kiendra, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis. El uso de

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 1737 pacientes con esclerosis múltiple han recibido tratamiento con siponimod en dosis de por lo menos 2 mg al día. Dichos pacientes participaron en los estudios A2304 —un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con EMSP— y A2201 —un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de búsqueda de la dosis con diseño adaptativo y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). En el estudio A2304 se aleatorizó a 1651 pacientes con EMSP en proporción 2:1 para recibir Kiendra (en dosis de 2 mg una vez al día) o el placebo. La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses (rango: 0-37 meses). En el estudio A2201 se aleatorizó a 297 pacientes con EMRR para recibir Kiendra (en dosis diarias únicas de entre 0,25 y 10 mg) o el placebo por espacio de hasta 6 meses.

En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66,7%) que en el grupo con placebo (59,0%). Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento en los grupos del siponimod o del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o tutores (10,3% con siponimod frente al 13,0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9,1% con siponimod frente al 14,8% con el placebo) o los eventos adversos (8,5% con siponimod frente al 5,1% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se han definido principalmente en función de las descritas en el estudio A2304 (Tabla 1) y se enumeran según la 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. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en el estudio A2304[^]



Reacciones adversas	Kiendra 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Carcinoma basocelular**	1,0	1,2	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblor*	1,6	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente
^Población de la fase principal comparativa con placebo.			
*Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.			
**Reacciones adversas procedentes de la fase de prolongación sin enmascaramiento del estudio de fase III A2304.			

Descripción de reacciones adversas específicas Infecciones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%).

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica con Kiendra.

Edema macular

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar el siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se ha registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo ALT). En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron el placebo (3,1%) y por lo general se trataba de elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la γ -GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras retirar el siponimod.

Convulsiones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con el siponimod o con ambos a la vez.

Efectos respiratorios

Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de $-0,1$ l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Kiendra no se ha estudiado en combinación con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener cuidado durante la administración conjunta debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante tal terapia y en las semanas siguientes a la finalización de la administración de cualquiera de esos medicamentos.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, Kiendra puede comenzar a administrarse inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón β o acetato de glatirámico.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Durante la fase inicial de tratamiento, debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe administrarse con antiarrítmicos de las clases Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o III (p. ej., amiodarona o sotalol) ni con medicamentos que tengan propiedades arritmógenas conocidas y sean capaces de prolongar el QT, antagonistas del calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (p. ej., verapamilo o diltiazem) ni con otras sustancias que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej., ivabradina o digoxina). Si se tiene pensado administrar Kiendra se debe consultar a un cardiólogo.

Betabloqueantes

Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se inicie un tratamiento con Kiendra en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes. Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Kiendra.

El efecto cronótrópico negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético del siponimod produjo menos efectos cronótropos negativos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod en el estado de equilibrio farmacocinético del propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunas

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Durante el tratamiento con Kiendra y hasta un mes después de haberlo suspendido, las vacunas pueden ser menos eficaces. No se cree que la eficacia de la vacuna pueda verse menoscabada si el tratamiento con siponimod se suspende desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

Interacciones farmacocinéticas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Capacidad de otros medicamentos para afectar la farmacocinética del siponimod (siponimod como sustrato)

El siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79,3%) y en menor grado por la CYP3A4 (18,5%). La CYP2C9 es una enzima polimórfica, y es de prever que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores de la CYP3A o de la CYP2C9 dependerán del genotipo de CYP2C9.

Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inhibición moderada de la CYP2C9 y moderada o potente de la CYP3A4, ya que aumenta de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inhibidores dobles moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol) o de un inhibidor moderado de la CYP2C9 junto a un inhibidor moderado o potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que es posible que la exposición al siponimod sea entre 1,78 y 2,73 veces mayor en presencia de inhibidores moderados dobles de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol).

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inducción moderada de la CYP2C9 y potente de la CYP3A4, ya que disminuye de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inductores dobles moderados de la CYP2C9 y potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o de un inductor moderado de la CYP2C9 junto con un inductor potente de la CYP3A4 administrado por separado.

También se requiere cautela con el uso concurrente de Kiendra con inductores moderados (como el modafinilo) o potentes de la CYP3A4 en pacientes con genotipo CYP2C9*1/*3 y *2/*3.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que la exposición al siponimod puede disminuir en hasta un 76% o un 51% en presencia de inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) o de inductores moderados de la CYP3A4 (como el modafinilo), respectivamente.

Capacidad del siponimod para afectar la farmacocinética o la farmacodinámica de otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de siponimod con el anticonceptivo oral combinado etinilestradiol + levonorgestrel no reveló efectos de interés clínico en la farmacocinética o la farmacodinámica de dicho anticonceptivo. En otras palabras, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. Si bien no se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros gestágenos, no se espera que el siponimod afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con Kiendra.

Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente. Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Kiendra, véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores.

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe comenzar con un envase de inicio que alcanza para 5 días. El ajuste de la dosis comienza con una dosis diaria única de 0,25 mg los días 1 y 2 y luego se administra una dosis diaria de 0,5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0,25 mg), de 0,75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0,25 mg) y de 1,25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2 mg diarios de Kiendra a partir del día 6.

Durante los 6 primeros días de tratamiento la dosis diaria recomendada debe tomarse una vez al día por la mañana.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento, este debe reanudarse con un nuevo envase de inicio.

Población destinataria general

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra es de 2 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg una vez al día en pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3 (véase Poblaciones especiales – Farmacogenómica). Para instaurar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con Kiendra, hay que volver a empezar el tratamiento con un nuevo envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Farmacogenómica

Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg una vez al día.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Los comprimidos de Kiendra deben administrarse por vía oral con o sin alimentos y deglutirse enteros con agua.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021007722 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto NPI 2020-PSB/GLC-1120-s del 6 de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165975
- Información para prescribir NPI 2020-PSB/GLC-1120-s del 6 de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165975
- Declaración Sucinta versión NSS v2.0 2020-PSB/GLC-1120-S del 6 de agosto de 2020 allegada mediante radicado No. 20211165975

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de (2021), numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente así:

Composición:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene 0.278 mg de Fumarato de Siponimod correspondiente a 0.25 mg de Siponimod.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicación

Siponimod está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

- Pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.
- Pacientes que en los últimos 6 meses presentaron infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (que precisa hospitalización) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV de la New York Heart Association.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado, o síndrome de disfunción sinusal, si no llevan un marcapasos.

Precauciones y advertencias:

Se debe evaluar periódicamente la conveniencia de continuar o no con el tratamiento con base en la respuesta clínica del paciente, evaluada mediante Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

La eficacia y seguridad de Siponimod no han sido estudiada en pacientes con puntaje menor de 3 o mayor de 6.5 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

Infecciones

Un efecto farmacodinámico fundamental de Kiendra es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Los efectos de Kiendra sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

Antes de instaurar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa).

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Kiendra hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Kiendra, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Kiendra que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Kiendra si el paciente contrae una infección grave.

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica (MC) con Kiendra. Se han descrito casos de MC con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de signos o síntomas de MC, y en los pacientes que los presenten se deben hacer evaluaciones diagnósticas sin demora. Debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado la MC. En caso de diagnóstico de MC, debe instaurarse el tratamiento pertinente.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con Kiendra durante el programa de desarrollo, sí se han descrito casos de LMP con otro modulador del receptor de la S1P. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de datos de RMN o síntomas que puedan indicar una LMP. Si se sospecha que el paciente padece LMP, debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [VZV] que produjo meningitis) durante el programa de desarrollo de Kiendra. Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus.

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia.

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Kiendra 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Kiendra. Se recomienda suspender el tratamiento con Kiendra desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

Edema macular

En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%) (A2304). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Kiendra y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Kiendra, así como exploraciones periódicas durante la misma.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Kiendra en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Kiendra es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Kiendra el día 6.

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1. Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6. El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención.

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Kiendra se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con Kiendra se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Kiendra.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Kiendra con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado.

Como medida de precaución, los pacientes con:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 l.p.m.),
- bloqueo AV de primer o segundo grado (tipo Mobitz I),
- o antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado, deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Kiendra por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. En estos pacientes se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc ≥ 500 ms, deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan. Si se precisa tratamiento farmacológico, la observación continuará hasta el día siguiente y, después de la segunda dosis, se repetirá el período de observación de 6 horas. Debido al riesgo de arritmias graves, Kiendra no debe utilizarse en pacientes con bloqueo sinoauricular.

Kiendra no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

El uso de Kiendra en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Kiendra ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Kiendra puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Kiendra no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc >500 ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Kiendra no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej., amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Kiendra en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej., ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Kiendra no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Kiendra se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Kiendra. Si la frecuencia cardíaca en reposo es >50 l.p.m. con el tratamiento betabloqueante crónico, se puede instaurar el tratamiento con Kiendra. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤ 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea >50 l.p.m. Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Kiendra; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Kiendra de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento.

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio A2304, se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Kiendra y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Kiendra cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Kiendra.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con Kiendra, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Kiendra en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Neoplasias cutáneas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma basocelular fue del 1,0% en los pacientes tratados con Kiendra y del 1,2% en los que recibieron placebo. No obstante, se han notificado casos adicionales en pacientes tratados con Kiendra cuando la exposición fue mayor. También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con Kiendra y en pacientes que recibieron otro modulador de la S1P.

Se recomienda examinar periódicamente la piel de todos los pacientes, en especial de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel o con lesiones cutáneas sospechosas. Se debe advertir a los pacientes tratados con Kiendra que eviten la exposición a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir simultáneamente fototerapia con radiación UV-B ni fotoquimioterapia PUVA (fotoquimioterapia con psoralenos y rayos ultravioletas A).

Efecto sobre la tensión arterial

En el estudio A2304 de pacientes con EMSP se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%). Los pacientes tratados con Kiendra presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmHg de la tensión sistólica y de 1,2 mmHg de la tensión diastólica en comparación con el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La tensión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con Kiendra.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Kiendra. No obstante, si un paciente en tratamiento con Kiendra presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica, no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. La administración de Kiendra a pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*3 está

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contraindicada (el genotipo CYP2C9*3*3 está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas). El uso de Kiendra en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores.

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada al siponimod.

Retirada del tratamiento

Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación severa tras la suspensión del tratamiento con Kiendra.

Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento de la discapacidad tras suspender la administración de Kiendra y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de retirar el tratamiento con Kiendra, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 1737 pacientes con esclerosis múltiple han recibido tratamiento con siponimod en dosis de por lo menos 2 mg al día. Dichos pacientes participaron en los estudios A2304 —un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con EMSP— y A2201 —un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de búsqueda de la dosis con diseño adaptativo y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). En el estudio A2304 se aleatorizó a 1651 pacientes con EMSP en proporción 2:1 para recibir Kiendra (en dosis de 2 mg una vez al día) o el placebo. La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses (rango: 0-37 meses). En el estudio A2201 se aleatorizó a 297 pacientes con EMRR para recibir Kiendra (en dosis diarias únicas de entre 0,25 y 10 mg) o el placebo por espacio de hasta 6 meses.

En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66,7%) que en el grupo con placebo (59,0%). Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento en los grupos del siponimod o del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o tutores (10,3% con siponimod frente al 13,0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9,1% con siponimod frente al 14,8% con el placebo) o

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los eventos adversos (8,5% con siponimod frente al 5,1% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se han definido principalmente en función de las descritas en el estudio A2304 (Tabla 1) y se enumeran según la 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. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en el estudio A2304[^]

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kiendra 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Carcinoma basocelular**	1,0	1,2	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblor*	1,6	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente
^Población de la fase principal comparativa con placebo.			
*Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.			
**Reacciones adversas procedentes de la fase de prolongación sin enmascaramiento del estudio de fase III A2304.			

Descripción de reacciones adversas específicas Infecciones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%).

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica con Kiendra.

Edema macular

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar el siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se ha registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo ALT). En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron el placebo (3,1%) y por lo general se trataba de elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la γ -GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras retirar el siponimod.

Convulsiones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con el siponimod o con ambos a la vez.

Efectos respiratorios

Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de $-0,1$ l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kiendra no se ha estudiado en combinación con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener cuidado durante la administración conjunta debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante tal terapia y en las semanas siguientes a la finalización de la administración de cualquiera de esos medicamentos.

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, Kiendra puede comenzar a administrarse inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón β o acetato de glatirámico.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Durante la fase inicial de tratamiento, debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe administrarse con antiarrítmicos de las clases Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o III (p. ej., amiodarona o sotalol) ni con medicamentos que tengan propiedades arritmógenas conocidas y sean capaces de prolongar el QT, antagonistas del calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (p. ej., verapamilo o diltiazem) ni con otras sustancias que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej., ivabradina o digoxina). Si se tiene pensado administrar Kiendra se debe consultar a un cardiólogo.

Betabloqueantes

Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se inicie un tratamiento con Kiendra en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes. Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Kiendra.

El efecto cronótrópico negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético del siponimod produjo menos efectos cronótrópicos negativos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod en el estado de equilibrio farmacocinético del propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunas

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Durante el tratamiento con Kiendra y hasta un mes después de haberlo suspendido, las vacunas pueden ser menos eficaces. No se cree que la eficacia de la vacuna



pueda verse menoscabada si el tratamiento con siponimod se suspende desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

Interacciones farmacocinéticas

Capacidad de otros medicamentos para afectar la farmacocinética del siponimod (siponimod como sustrato)

El siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79,3%) y en menor grado por la CYP3A4 (18,5%). La CYP2C9 es una enzima polimórfica, y es de prever que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores de la CYP3A o de la CYP2C9 dependerán del genotipo de CYP2C9.

Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inhibición moderada de la CYP2C9 y moderada o potente de la CYP3A4, ya que aumenta de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inhibidores dobles moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol) o de un inhibidor moderado de la CYP2C9 junto a un inhibidor moderado o potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que es posible que la exposición al siponimod sea entre 1,78 y 2,73 veces mayor en presencia de inhibidores moderados dobles de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol).

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inducción moderada de la CYP2C9 y potente de la CYP3A4, ya que disminuye de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inductores dobles moderados de la CYP2C9 y potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o de un inductor moderado de la CYP2C9 junto con un inductor potente de la CYP3A4 administrado por separado.

También se requiere cautela con el uso concurrente de Kiendra con inductores moderados (como el modafinilo) o potentes de la CYP3A4 en pacientes con genotipo CYP2C9*1/*3 y *2/*3.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que la exposición al siponimod puede disminuir en hasta un 76% o un 51% en presencia de inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) o de inductores moderados de la CYP3A4 (como el modafinilo), respectivamente.

Capacidad del siponimod para afectar la farmacocinética o la farmacodinámica de otros medicamentos

Anticonceptivos orales

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración conjunta de siponimod con el anticonceptivo oral combinado etinilestradiol + levonorgestrel no reveló efectos de interés clínico en la farmacocinética o la farmacodinámica de dicho anticonceptivo. En otras palabras, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. Si bien no se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros gestágenos, no se espera que el siponimod afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con Kiendra.

Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente. Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Kiendra, véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores.

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe comenzar con un envase de inicio que alcanza para 5 días. El ajuste de la dosis comienza con una dosis diaria única de 0,25 mg los días 1 y 2 y luego se administra una dosis diaria de 0,5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0,25 mg), de 0,75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0,25 mg) y de 1,25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2 mg diarios de Kiendra a partir del día 6.

Durante los 6 primeros días de tratamiento la dosis diaria recomendada debe tomarse una vez al día por la mañana.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento, este debe reanudarse con un nuevo envase de inicio.

Población destinataria general

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra es de 2 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg una vez al día en pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3 (véase Poblaciones especiales – Farmacogenómica). Para instaurar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con Kiendra, hay que volver a empezar el tratamiento con un nuevo envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Farmacogenómica

Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg una vez al día.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Los comprimidos de Kiendra deben administrarse por vía oral con o sin alimentos y deglutirse enteros con agua.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100 Se acepta como coayuvante en el tratamiento de esclerosis múltiple.

“La Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Fumarato de Siponimod es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.”

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.5 del producto KIENDRA. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

3.1.1.5. KIENDRA® 2 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195524
Radicado : 20201255703 / 20211167334
Fecha : 20/08/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2.224 mg de Fumarato de Siponimod correspondiente a 2 mg de Siponimod.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Kiendra está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.
- Pacientes que en los últimos 6 meses presentaron infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (que precisa hospitalización) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV de la New York Heart Association.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado, o síndrome de disfunción sinusal, si no llevan un marcapasos.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Un efecto farmacodinámico fundamental de Kiendra es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Los efectos de Kiendra sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de instaurar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa).

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Kiendra hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Kiendra, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Kiendra que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Kiendra si el paciente contrae una infección grave.

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica (MC) con Kiendra. Se han descrito casos de MC con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de signos o síntomas de MC, y en los pacientes que los presenten se deben hacer evaluaciones diagnósticas sin demora. Debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado la MC. En caso de diagnóstico de MC, debe instaurarse el tratamiento pertinente.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con Kiendra durante el programa de desarrollo, sí se han descrito casos de LMP con otro modulador del receptor de la S1P. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de datos de RMN o síntomas que puedan indicar una LMP. Si se sospecha que el paciente padece LMP, debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [VZV] que produjo meningitis) durante el programa de desarrollo de Kiendra. Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus.

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia.

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Kiendra 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Kiendra. Se recomienda suspender el tratamiento con Kiendra desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Edema macular

En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%) (A2304). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Kiendra y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Kiendra, así como exploraciones periódicas durante la misma.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Kiendra en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Kiendra es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Kiendra el día 6.

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1. Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6. El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención.

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Kiendra se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con Kiendra se han observado

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Kiendra.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Kiendra con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado.

Como medida de precaución, los pacientes con:

- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 l.p.m.),
- bloqueo AV de primer o segundo grado (tipo Mobitz I),
- o antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado, deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Kiendra por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. En estos pacientes se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc \geq 500 ms, deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan. Si se precisa tratamiento farmacológico, la observación continuará hasta el día siguiente y, después de la segunda dosis, se repetirá el período de observación de 6 horas.

Debido al riesgo de arritmias graves, Kiendra no debe utilizarse en pacientes con bloqueo sinoauricular.

Kiendra no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

El uso de Kiendra en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Kiendra ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Kiendra puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Kiendra no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc >500 ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Kiendra no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej., amiodarona

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Kiendra en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej., ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Kiendra no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Kiendra se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Kiendra. Si la frecuencia cardíaca en reposo es >50 l.p.m. con el tratamiento betabloqueante crónico, se puede instaurar el tratamiento con Kiendra. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤ 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea >50 l.p.m. Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Kiendra; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Kiendra de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento.

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio A2304, se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Kiendra y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Kiendra cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Kiendra.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con Kiendra, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Kiendra en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Neoplasias cutáneas

En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma basocelular fue del 1,0% en los pacientes tratados con Kiendra y del 1,2% en los que recibieron placebo. No obstante, se han notificado casos adicionales en pacientes tratados con Kiendra cuando la exposición fue mayor. También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con Kiendra y en pacientes que recibieron otro modulador de la S1P.

Se recomienda examinar periódicamente la piel de todos los pacientes, en especial de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel o con lesiones cutáneas sospechosas. Se debe advertir a los pacientes tratados con Kiendra que eviten la exposición a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir simultáneamente fototerapia con radiación UV-B ni fotoquimioterapia PUVA (fotoquimioterapia con psoralenos y rayos ultravioletas A).

Efecto sobre la tensión arterial

En el estudio A2304 de pacientes con EMSP se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%). Los pacientes tratados con Kiendra presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmHg de la tensión sistólica y de 1,2 mmHg de la tensión diastólica en comparación con el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La tensión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con Kiendra.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Kiendra. No obstante, si un paciente en tratamiento con Kiendra presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica, no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. La administración de Kiendra a pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*3 está contraindicada (el genotipo CYP2C9*3*3 está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas). El uso de Kiendra en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada al siponimod.

Retirada del tratamiento

Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación severa tras la suspensión del tratamiento con Kiendra.

Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento de la discapacidad tras suspender la administración de Kiendra y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de retirar el tratamiento con Kiendra, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 1737 pacientes con esclerosis múltiple han recibido tratamiento con siponimod en dosis de por lo menos 2 mg al día. Dichos pacientes participaron en los estudios A2304 —un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con EMSP— y A2201 —un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de búsqueda de la dosis con diseño adaptativo y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). En el estudio A2304 se aleatorizó a 1651 pacientes con EMSP en proporción 2:1 para recibir Kiendra (en dosis de 2 mg una vez al día) o el placebo. La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses (rango: 0-37 meses). En el estudio A2201 se aleatorizó a 297 pacientes con EMRR para recibir Kiendra (en dosis diarias únicas de entre 0,25 y 10 mg) o el placebo por espacio de hasta 6 meses.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66,7%) que en el grupo con placebo (59,0%). Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento en los grupos del siponimod o del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o tutores (10,3% con siponimod frente al 13,0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9,1% con siponimod frente al 14,8% con el placebo) o los eventos adversos (8,5% con siponimod frente al 5,1% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se han definido principalmente en función de las descritas en el estudio A2304 (Tabla 1) y se enumeran según la 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. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en el estudio A2304[^]



Reacciones adversas	Kiendra 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Carcinoma basocelular**	1,0	1,2	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblor*	1,6	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente
^Población de la fase principal comparativa con placebo.			
*Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.			
**Reacciones adversas procedentes de la fase de prolongación sin enmascaramiento del estudio de fase III A2304.			

Descripción de reacciones adversas específicas Infecciones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%).

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica con Kiendra.

Edema macular

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar el siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se ha registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo ALT). En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron el placebo (3,1%) y por lo general se trataba de elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la γ -GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras retirar el siponimod.

Convulsiones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con el siponimod o con ambos a la vez.

Efectos respiratorios

Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de $-0,1$ l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Kiendra no se ha estudiado en combinación con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener cuidado durante la administración conjunta debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante tal terapia y en las semanas siguientes a la finalización de la administración de cualquiera de esos medicamentos.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, Kiendra puede comenzar a administrarse inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón β o acetato de glatirámico.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Durante la fase inicial de tratamiento, debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe administrarse con antiarrítmicos de las clases Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o III (p. ej., amiodarona o sotalol) ni con medicamentos que tengan propiedades arritmógenas conocidas y sean capaces de prolongar el QT, antagonistas del calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (p. ej., verapamilo o diltiazem) ni con otras sustancias que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej., ivabradina o digoxina). Si se tiene pensado administrar Kiendra se debe consultar a un cardiólogo.

Betabloqueantes

Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se inicie un tratamiento con Kiendra en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes. Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Kiendra.

El efecto cronótrópico negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético del siponimod produjo menos efectos cronótropos negativos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod en el estado de equilibrio farmacocinético del propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunas

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Durante el tratamiento con Kiendra y hasta un mes después de haberlo suspendido, las vacunas pueden ser menos eficaces. No se cree que la eficacia de la vacuna pueda verse menoscabada si el tratamiento con siponimod se suspende desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

Interacciones farmacocinéticas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Capacidad de otros medicamentos para afectar la farmacocinética del siponimod (siponimod como sustrato)

El siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79,3%) y en menor grado por la CYP3A4 (18,5%). La CYP2C9 es una enzima polimórfica, y es de prever que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores de la CYP3A o de la CYP2C9 dependerán del genotipo de CYP2C9.

Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inhibición moderada de la CYP2C9 y moderada o potente de la CYP3A4, ya que aumenta de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inhibidores dobles moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol) o de un inhibidor moderado de la CYP2C9 junto a un inhibidor moderado o potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que es posible que la exposición al siponimod sea entre 1,78 y 2,73 veces mayor en presencia de inhibidores moderados dobles de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol).

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inducción moderada de la CYP2C9 y potente de la CYP3A4, ya que disminuye de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inductores dobles moderados de la CYP2C9 y potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o de un inductor moderado de la CYP2C9 junto con un inductor potente de la CYP3A4 administrado por separado.

También se requiere cautela con el uso concurrente de Kiendra con inductores moderados (como el modafinilo) o potentes de la CYP3A4 en pacientes con genotipo CYP2C9*1/*3 y *2/*3.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que la exposición al siponimod puede disminuir en hasta un 76% o un 51% en presencia de inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) o de inductores moderados de la CYP3A4 (como el modafinilo), respectivamente.

Capacidad del siponimod para afectar la farmacocinética o la farmacodinámica de otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de siponimod con el anticonceptivo oral combinado etinilestradiol + levonorgestrel no reveló efectos de interés clínico en la farmacocinética o la farmacodinámica de dicho anticonceptivo. En otras palabras, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. Si bien no se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros gestágenos, no se espera que el siponimod afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con Kiendra.

Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente. Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Kiendra, véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores.

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe comenzar con un envase de inicio que alcanza para 5 días. El ajuste de la dosis comienza con una dosis diaria única de 0,25 mg los días 1 y 2 y luego se administra una dosis diaria de 0,5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0,25 mg), de 0,75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0,25 mg) y de 1,25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2 mg diarios de Kiendra a partir del día 6.

Durante los 6 primeros días de tratamiento la dosis diaria recomendada debe tomarse una vez al día por la mañana.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento, este debe reanudarse con un nuevo envase de inicio.

Población destinataria general

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra es de 2 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg una vez al día en pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3 (véase Poblaciones especiales – Farmacogenómica). Para instaurar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con Kiendra, hay que volver a empezar el tratamiento con un nuevo envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Farmacogenómica

Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg una vez al día.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Los comprimidos de Kiendra deben administrarse por vía oral con o sin alimentos y deglutirse enteros con agua.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021007941 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto NPI 2020-PSB/GLC-1120-s del 6 de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20211167334
- Información para prescribir NPI 2020-PSB/GLC-1120-s del 6 de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20211167334
- Declaración Sucinta versión NSS v2.0 2020-PSB/GLC-1120-S del 6 de agosto de 2020 allegada mediante radicado No. 20211167334

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de (2021), numeral 3.1.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente así:

Composición:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene 2.224 mg de Fumarato de Siponimod correspondiente a 2 mg de Siponimod.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicación

Siponimod está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.
- Pacientes que en los últimos 6 meses presentaron infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (que precisa hospitalización) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV de la New York Heart Association.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado, o síndrome de disfunción sinusal, si no llevan un marcapasos.

Precauciones y advertencias:

Se debe evaluar periódicamente la conveniencia de continuar o no con el tratamiento con base en la respuesta clínica del paciente, evaluada mediante Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

La eficacia y seguridad de Siponimod no han sido estudiada en pacientes con puntaje menor de 3 o mayor de 6.5 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

Infecciones

Un efecto farmacodinámico fundamental de Kiendra es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Los efectos de Kiendra sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

Antes de instaurar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa).

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Kiendra hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Kiendra, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Kiendra que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Kiendra si el paciente contrae una infección grave.

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica (MC) con Kiendra. Se han descrito casos de MC con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de signos o síntomas de MC, y en los pacientes que los presenten se deben hacer evaluaciones diagnósticas sin demora. Debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado la MC. En caso de diagnóstico de MC, debe instaurarse el tratamiento pertinente.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con Kiendra durante el programa de desarrollo, sí se han descrito casos de LMP con otro modulador del receptor de la S1P. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de datos de RMN o síntomas que puedan indicar una LMP. Si se sospecha que el paciente padece LMP, debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [VZV] que produjo meningitis) durante el programa de desarrollo de Kiendra. Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus.

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia.

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Kiendra 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Kiendra. Se recomienda suspender el tratamiento con Kiendra desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

Edema macular

En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%) (A2304). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Kiendra y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Kiendra, así como exploraciones periódicas durante la misma.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Kiendra en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Kiendra es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Kiendra el día 6.

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1. Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6. El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención.

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Kiendra se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con Kiendra se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Kiendra.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Kiendra con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado.

Como medida de precaución, los pacientes con:

- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 l.p.m.),

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- bloqueo AV de primer o segundo grado (tipo Mobitz I),
- o antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado, deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Kiendra por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. En estos pacientes se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc ≥ 500 ms, deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan. Si se precisa tratamiento farmacológico, la observación continuará hasta el día siguiente y, después de la segunda dosis, se repetirá el período de observación de 6 horas.

Debido al riesgo de arritmias graves, Kiendra no debe utilizarse en pacientes con bloqueo sinoauricular.

Kiendra no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

El uso de Kiendra en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Kiendra ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Kiendra puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Kiendra no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc > 500 ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Kiendra no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej., amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Kiendra en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej., ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Kiendra no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Kiendra se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Kiendra. Si la frecuencia cardíaca en reposo es >50 l.p.m. con el tratamiento betabloqueante crónico, se puede instaurar el tratamiento con Kiendra. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤ 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea >50 l.p.m. Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Kiendra; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Kiendra de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento.

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio A2304, se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Kiendra y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Kiendra cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Kiendra.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con Kiendra, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Kiendra en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Neoplasias cutáneas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma basocelular fue del 1,0% en los pacientes tratados con Kiendra y del 1,2% en los que recibieron placebo. No obstante, se han notificado casos adicionales en pacientes tratados con Kiendra cuando la exposición fue mayor. También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con Kiendra y en pacientes que recibieron otro modulador de la S1P.

Se recomienda examinar periódicamente la piel de todos los pacientes, en especial de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel o con lesiones cutáneas sospechosas. Se debe advertir a los pacientes tratados con Kiendra que eviten la exposición a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir simultáneamente fototerapia con radiación UV-B ni fotoquimioterapia PUVA (fotoquimioterapia con psoralenos y rayos ultravioletas A).

Efecto sobre la tensión arterial

En el estudio A2304 de pacientes con EMSP se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%). Los pacientes tratados con Kiendra presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmHg de la tensión sistólica y de 1,2 mmHg de la tensión diastólica en comparación con el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La tensión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con Kiendra.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Kiendra. No obstante, si un paciente en tratamiento con Kiendra presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica, no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. La administración de Kiendra a pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*3 está

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contraindicada (el genotipo CYP2C9*3*3 está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas). El uso de Kiendra en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores.

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada al siponimod.

Retirada del tratamiento

Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación severa tras la suspensión del tratamiento con Kiendra.

Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento de la discapacidad tras suspender la administración de Kiendra y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de retirar el tratamiento con Kiendra, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 1737 pacientes con esclerosis múltiple han recibido tratamiento con siponimod en dosis de por lo menos 2 mg al día. Dichos pacientes participaron en los estudios A2304 —un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con EMSP— y A2201 —un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de búsqueda de la dosis con diseño adaptativo y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). En el estudio A2304 se aleatorizó a 1651 pacientes con EMSP en proporción 2:1 para recibir Kiendra (en dosis de 2 mg una vez al día) o el placebo. La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses (rango: 0-37 meses). En el estudio A2201 se aleatorizó a 297 pacientes con EMRR para recibir Kiendra (en dosis diarias únicas de entre 0,25 y 10 mg) o el placebo por espacio de hasta 6 meses.

En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66,7%) que en el grupo con placebo (59,0%). Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento en los grupos del siponimod o del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o tutores (10,3% con siponimod frente al 13,0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9,1% con siponimod frente al 14,8% con el placebo) o los eventos adversos (8,5% con siponimod frente al 5,1% con el placebo). Las

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se han definido principalmente en función de las descritas en el estudio A2304 (Tabla 1) y se enumeran según la 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. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en el estudio A2304[^]

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kiendra 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Carcinoma basocelular**	1,0	1,2	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblor*	1,6	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente
^Población de la fase principal comparativa con placebo.			
*Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.			
**Reacciones adversas procedentes de la fase de prolongación sin enmascaramiento del estudio de fase III A2304.			

Descripción de reacciones adversas específicas Infecciones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%).

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica con Kiendra.

Edema macular

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar el siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se ha registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo ALT). En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron el placebo (3,1%) y por lo general se trataba de elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la γ -GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras retirar el siponimod.

Convulsiones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con el siponimod o con ambos a la vez.

Efectos respiratorios

Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de $-0,1$ l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kiendra no se ha estudiado en combinación con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener cuidado durante la administración conjunta debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante tal terapia y en las semanas siguientes a la finalización de la administración de cualquiera de esos medicamentos.

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, Kiendra puede comenzar a administrarse inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón β o acetato de glatirámico.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Durante la fase inicial de tratamiento, debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe administrarse con antiarrítmicos de las clases Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o III (p. ej., amiodarona o sotalol) ni con medicamentos que tengan propiedades arritmógenas conocidas y sean capaces de prolongar el QT, antagonistas del calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (p. ej., verapamilo o diltiazem) ni con otras sustancias que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej., ivabradina o digoxina). Si se tiene pensado administrar Kiendra se debe consultar a un cardiólogo.

Betabloqueantes

Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se inicie un tratamiento con Kiendra en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes. Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Kiendra.

El efecto cronótrópico negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético del siponimod produjo menos efectos cronótrópicos negativos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod en el estado de equilibrio farmacocinético del propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunas

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Durante el tratamiento con Kiendra y hasta un mes después de haberlo suspendido, las vacunas pueden ser menos eficaces. No se cree que la eficacia de la vacuna pueda verse menoscabada si el tratamiento con siponimod se suspende desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones farmacocinéticas

Capacidad de otros medicamentos para afectar la farmacocinética del siponimod (siponimod como sustrato)

El siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79,3%) y en menor grado por la CYP3A4 (18,5%). La CYP2C9 es una enzima polimórfica, y es de prever que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores de la CYP3A o de la CYP2C9 dependerán del genotipo de CYP2C9.

Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inhibición moderada de la CYP2C9 y moderada o potente de la CYP3A4, ya que aumenta de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inhibidores dobles moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol) o de un inhibidor moderado de la CYP2C9 junto a un inhibidor moderado o potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que es posible que la exposición al siponimod sea entre 1,78 y 2,73 veces mayor en presencia de inhibidores moderados dobles de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol).

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inducción moderada de la CYP2C9 y potente de la CYP3A4, ya que disminuye de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inductores dobles moderados de la CYP2C9 y potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o de un inductor moderado de la CYP2C9 junto con un inductor potente de la CYP3A4 administrado por separado.

También se requiere cautela con el uso concurrente de Kiendra con inductores moderados (como el modafinilo) o potentes de la CYP3A4 en pacientes con genotipo CYP2C9*1/*3 y *2/*3.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que la exposición al siponimod puede disminuir en hasta un 76% o un 51% en presencia de inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) o de inductores moderados de la CYP3A4 (como el modafinilo), respectivamente.

Capacidad del siponimod para afectar la farmacocinética o la farmacodinámica de otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de siponimod con el anticonceptivo oral combinado etinilestradiol + levonorgestrel no reveló efectos de interés clínico en la

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



farmacocinética o la farmacodinámica de dicho anticonceptivo. En otras palabras, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. Si bien no se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros gestágenos, no se espera que el siponimod afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con Kiendra.

Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente. Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Kiendra, véase el apartado **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores.**

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe comenzar con un envase de inicio que alcanza para 5 días. El ajuste de la dosis comienza con una dosis diaria única de 0,25 mg los días 1 y 2 y luego se administra una dosis diaria de 0,5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0,25 mg), de 0,75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0,25 mg) y de 1,25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2 mg diarios de Kiendra a partir del día 6.

Durante los 6 primeros días de tratamiento la dosis diaria recomendada debe tomarse una vez al día por la mañana.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento, este debe reanudarse con un nuevo envase de inicio.

Población destinataria general

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra es de 2 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg una vez al día en pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3 (véase Poblaciones especiales – Farmacogenómica).

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para instaurar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con Kiendra, hay que volver a empezar el tratamiento con un nuevo envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Farmacogenómica

Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg una vez al día.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Los comprimidos de Kiendra deben administrarse por vía oral con o sin alimentos y deglutirse enteros con agua.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100 Se acepta como coayuvante en el tratamiento de esclerosis múltiple.

“La Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Fumarato de Siponimod es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.”

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.5 del producto KIENDRA. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. IDELVION® PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE QUE UNE EL FACTOR IX DE COAGULACIÓN CON LA ALBÚMINA (RIX-FP), (ALBUTREPENONACOG ALFA) 2000UI POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE.

Expediente : 20207320
Radicado : 20211147012
Fecha : 27/07/2021
Interesado : CSL Behring GMBH

Composición:

Cada vial contiene 2000 UI de Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene rastros de las proteínas del hámster. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, suspenda el medicamento de inmediato e inicie un tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, inclusive ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de IDELVION y que se comuniquen con su médico. Todos los productos con el factor IX pueden provocar reacciones alérgicas. Se recomienda que las administraciones iniciales del factor IX, deben ser realizadas bajo la supervisión del médico para que se pueda brindar la atención médica adecuada ante reacciones alérgicas.

Inhibidores

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado de la formación del inhibidor al factor 1X durante la terapia de reemplazo del factor con IDELVION en el tratamiento de la hemofilia B. Los pacientes deben ser monitoreados por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en Unidades Bethesda (UB) utilizando exámenes biológicos adecuados.

Realizar un ensayo que mide la concentración del inhibidor contra el factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor IX, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada. Se recomienda un centro de tratamiento especializado de la hemofilia que debe ser contactado en caso de que el sangrado no pueda ser controlado o que se sospeche el desarrollo del inhibidor.

En la bibliografía ha habido informes que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Se debe observar que los pacientes con inhibidores del factor IX podrán estar ante un riesgo aumentado de anafilaxis con un desafío posterior con el factor IX.

Pruebas de laboratorio de monitoreo

Para confirmar que los niveles adecuados del factor IX han sido alcanzados y mantenidos, monitorear la actividad plasmática del factor IX mediante el ensayo de coagulación en una etapa. Los resultados del factor IX pueden ser afectados por el tipo de reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) utilizado. La medición con un ensayo de coagulación en una etapa que utiliza un reactivo TTPa basado en caolín o el reactivo TTPa Actin FS podrá probablemente resultar en una subestimación del nivel de la actividad.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas corresponden tanto a adultos como a niños.

Registro de uso

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre IDELVION a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Con el uso de productos con el factor IX, se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón o picazón en el sitio de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) poco frecuentemente. En pocos casos, estas reacciones han progresado en una anafilaxis y estas han ocurrido cerca del momento de desarrollo de los inhibidores del factor IX. Se han observado reacciones anafilácticas en 114 pacientes en ensayos clínicos con IDELVION.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se presentan estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia. No se han observado inhibidores en 114 pacientes en ensayos clínicos con IDELVION. Se informó el desarrollo del inhibidor en pacientes sin tratamiento previo en un estudio clínico en curso. Se ha observado el desarrollo del inhibidor en la experiencia poscomercialización con IDELVION.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

No se han informado interacciones de IDELVION con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Se debe iniciar el tratamiento con IDELVION bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El médico tratante, quien debe garantizar que se provea la adecuada capacitación y que se revise el uso periódicamente, debe decidir sobre el uso de un paciente del tratamiento domiciliario del sangrado y sobre la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B.

Posología

La dosis y duración de la terapia sustitutiva depende de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente y su respuesta.

La cantidad de unidades del factor IX administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos del factor IX. Una unidad internacional (UI) de actividad del factor IX equivale a esa cantidad del factor IX en un ml de plasma humano normal. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor IX en plasma).

Tratamiento según necesidad

El cálculo de la dosis necesaria del factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) del factor IX por kg de peso corporal se espera que aumente el nivel circulante del factor IX en un promedio de 1,3 UI/dl (1,3 % del normal) en pacientes mayores o iguales a 12 años de edad y en 1,0 UI/dl (1,0 % del normal) en pacientes < 12 años de edad. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (% del normal o UI/dl) x (recíproca de la recuperación observada (UI/kg por UI/dl))

Aumento esperado del factor IX (UI/dl o % del normal) = dosis (UI) x recuperación (UI/dl por UI/kg) / peso corporal (kg)

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

Para la determinación de la dosis de mantenimiento adecuada considere la semivida extendida del producto.

Pacientes < 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (UI/dl) x 1 dl/kg

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ejemplo

1. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 20 kg con hemofilia B grave. La dosis adecuada sería $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UI}$.

2. Se debe esperar que una dosis de 1000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 25 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $1000 \text{ UI}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$ (40 % del normal).

Pacientes > 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1,3 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (UI/dl) x 0,77 dl/kg

Ejemplo

3. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 80 kg con hemofilia B grave.

La dosis adecuada sería $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ UI}$.

4. Se debe esperar que una dosis de 2000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 80 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $2000 \text{ UI} \times 1,3 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 32,5 \text{ UI/dl}$ (32,5 % del normal).

Las siguientes tablas se pueden usar como orientación para la dosis en caso de episodios de sangrado y cirugía:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel necesario del factor IX (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
<u>Hemorragia</u> Hemartrosis menor o moderada, sangrado muscular (excepto iliopsoas) o sangrado oral	30 – 60	Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de los sangrados. La dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas si hay más evidencia de sangrado.
<u>Mayor</u> Hemorragias con riesgo de muerte, sangrado muscular profundo incluso iliopsoas	60 – 100	Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento semanalmente hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.
<u>Cirugía menor</u> Incluyendo extracción dental no complicada	50 – 80 (nivel inicial)	Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de las cirugías
		menores. Si fuera necesario, una dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.
<u>Cirugía mayor</u>	60 – 100 (nivel inicial)	Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento 1 o 2 veces por semana hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.

Profilaxis

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el tratamiento profiláctico de rutina contra el sangrado en pacientes > 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es de 25 a 50 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 50 a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 14 días pueden cambiarse a 100 UI/kg cada 21 días. Ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de IDELVION en pacientes sin tratamiento previo.

Población pediátrica

En la sección 5.2 se describen los datos disponibles.

Para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir el sangrado en pacientes < 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es 25 a 55 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Se debe ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Población anciana

La posología y el método de administración en personas ancianas (> 65 años) no ha sido determinada en estudios clínicos.

Monitoreo por presencia de inhibidores

Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Método de administración

Uso intravenoso.

Para ver las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de administrar, véase inserto. La preparación reconstituida debe ser inyectada lentamente por vía intravenosa a una velocidad cómoda para el paciente.

Se debe observar al paciente por si presentara alguna reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de IDELVION, se debe disminuir la velocidad de inyección o suspender la administración, según requiera la condición clínica del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211147012
- Información para prescribir basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211147012
- Declaración sucinta basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211147012

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Instructivo de uso basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211147012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, de acuerdo con los estudios presentados por parte del interesado y las recomendaciones sugeridas en la posología, la Sala considera que se debe modificar la indicación con el siguiente texto:

“Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos en pacientes que han recibido tratamiento previo”.

3.2.2. IDELVION® PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE QUE UNE EL FACTOR IX DE COAGULACIÓN CON LA ALBÚMINA (RIX-FP), (ALBUTREPENONACOG ALFA) 1000UI POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE.

Expediente : 20207376
Radicado : 20211147606
Fecha : 28/07/2021
Interesado : CSL Behring GMBH

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene rastros de las proteínas del hámster. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, suspenda el medicamento de inmediato e inicie un tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, inclusive ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de IDELVION y que se comuniquen con su médico. Todos los productos con el factor IX pueden provocar reacciones alérgicas. Se recomienda que las administraciones iniciales del factor IX, deben

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ser realizadas bajo la supervisión del médico para que se pueda brindar la atención médica adecuada ante reacciones alérgicas.

Inhibidores

Se ha informado de la formación del inhibidor al factor 1X durante la terapia de reemplazo del factor con IDELVION en el tratamiento de la hemofilia B. Los pacientes deben ser monitoreados por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en Unidades Bethesda (UB) utilizando exámenes biológicos adecuados.

Realizar un ensayo que mide la concentración del inhibidor contra el factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor IX, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada. Se recomienda un centro de tratamiento especializado de la hemofilia que debe ser contactado en caso de que el sangrado no pueda ser controlado o que se sospeche el desarrollo del inhibidor.

En la bibliografía ha habido informes que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Se debe observar que los pacientes con inhibidores del factor IX podrán estar ante un riesgo aumentado de anafilaxis con un desafío posterior con el factor IX.

Pruebas de laboratorio de monitoreo

Para confirmar que los niveles adecuados del factor IX han sido alcanzados y mantenidos, monitorear la actividad plasmática del factor IX mediante el ensayo de coagulación en una etapa. Los resultados del factor IX pueden ser afectados por el tipo de reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) utilizado. La medición con un ensayo de coagulación en una etapa que utiliza un reactivo TTPa basado en caolín o el reactivo TTPa Actin FS podrá probablemente resultar en una subestimación del nivel de la actividad.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas corresponden tanto a adultos como a niños.

Registro de uso

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre IDELVION a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Con el uso de productos con el factor IX, se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón o picazón en el sitio de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) poco frecuentemente. En pocos casos, estas reacciones han progresado en una anafilaxis y estas han ocurrido cerca del momento de desarrollo de los inhibidores del factor IX. Se han observado reacciones anafilácticas en 114 pacientes en ensayos clínicos con IDELVION.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se presentan estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemofilia. No se han observado inhibidores en 114pacientes en ensayos clínicos con IDELVION. Se informó el desarrollo del inhibidor en pacientes sin tratamiento previo en un estudio clínico en curso. Se ha observado el desarrollo del inhibidor en la experiencia poscomercialización con IDELVION.

Interacciones:

No se han informado interacciones de IDELVION con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Se debe iniciar el tratamiento con IDELVION bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El médico tratante, quien debe garantizar que se provea la adecuada capacitación y que se revise el uso periódicamente, debe decidir sobre el uso de un paciente del tratamiento domiciliario del sangrado y sobre la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B.

Posología

La dosis y duración de la terapia sustitutiva depende de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente y su respuesta.

La cantidad de unidades del factor IX administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos del factor IX. Una unidad internacional (UI) de actividad del factor IX equivale a esa cantidad del factor IX en un ml de plasma humano normal. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor IX en plasma).

Tratamiento según necesidad

El cálculo de la dosis necesaria del factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) del factor IX por kg de peso corporal se espera que aumente el nivel circulante del factor IX en un promedio de 1,3 UI/dl (1,3 % del normal) en pacientes mayores o iguales a 12 años de edad y en 1,0 UI/dl (1,0 % del normal) en pacientes < 12 años de edad. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (% del normal o UI/dl) x (recíproca de la recuperación observada (UI/kg por UI/dl))

Aumento esperado del factor IX (UI/dl o % del normal) = dosis (UI) x recuperación (UI/dl por UI/kg) / peso corporal (kg)

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

Para la determinación de la dosis de mantenimiento adecuada considere la semivida extendida del producto.

Pacientes < 12 años de edad

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para una recuperación incremental de 1 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX (UI/dl)} \times 1 \text{ dl/kg}$$

Ejemplo

1. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 20 kg con hemofilia B grave. La dosis adecuada sería $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UI}$.
2. Se debe esperar que una dosis de 1000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 25 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $1000 \text{ UI}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$ (40 % del normal).

Pacientes > 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1,3 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX (UI/dl)} \times 0,77 \text{ dl/kg}$$

Ejemplo

3. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 80 kg con hemofilia B grave. La dosis adecuada sería $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ UI}$.
4. Se debe esperar que una dosis de 2000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 80 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $2000 \text{ UI} \times 1,3 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 32,5 \text{ UI/dl}$ (32,5 % del normal).

Las siguientes tablas se pueden usar como orientación para la dosis en caso de episodios de sangrado y cirugía:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel necesario del factor IX (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
<u>Hemorragia</u> Hemartrosis menor o moderada, sangrado muscular (excepto iliopsoas) o sangrado oral	30 – 60	Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de los sangrados. La dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas si hay más evidencia de sangrado.
<u>Mayor</u> Hemorragias con riesgo de muerte, sangrado muscular profundo incluso iliopsoas	60 – 100	Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento semanalmente hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.
<u>Cirugía menor</u> Incluyendo extracción dental no complicada	50 – 80 (nivel inicial)	Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de las cirugías
		menores. Si fuera necesario, una dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.
<u>Cirugía mayor</u>	60 – 100 (nivel inicial)	Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento 1 o 2 veces por semana hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.

Profilaxis

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el tratamiento profiláctico de rutina contra el sangrado en pacientes > 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es de 25 a 50 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 50 a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 14 días pueden cambiarse a 100 UI/kg cada 21 días. Ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de IDELVION en pacientes sin tratamiento previo.

Población pediátrica

En la sección 5.2 se describen los datos disponibles.

Para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir el sangrado en pacientes < 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es 25 a 55 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Se debe ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Población anciana

La posología y el método de administración en personas ancianas (> 65 años) no ha sido determinada en estudios clínicos.

Monitoreo por presencia de inhibidores

Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Método de administración

Uso intravenoso.

Para ver las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de administrar, véase inserto. La preparación reconstituida debe ser inyectada lentamente por vía intravenosa a una velocidad cómoda para el paciente.

Se debe observar al paciente por si presentara alguna reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de IDELVION, se debe disminuir la velocidad de inyección o suspender la administración, según requiera la condición clínica del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211147606
- Información para prescribir basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211147606
- Declaración sucinta basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211147606

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Instructivo de uso basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211147606

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, de acuerdo con los estudios presentados por parte del interesado y las recomendaciones sugeridas en la posología, la Sala considera que se debe modificar la indicación con el siguiente texto:

“Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos en pacientes que han recibido tratamiento previo”.

3.2.3. IDELVION® PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE QUE UNE EL FACTOR IX DE COAGULACIÓN CON LA ALBÚMINA (RIX-FP), (ALBUTREPENONACOG ALFA) 500UI POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE.

Expediente : 20208092
Radicado : 20211156012
Fecha : 06/08/2021
Interesado : CSL Behring GMBH

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene rastros de las proteínas del hámster. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, suspenda el medicamento de inmediato e inicie un tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, inclusive ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de IDELVION y que se comuniquen con su médico. Todos los productos con el factor IX pueden provocar reacciones alérgicas. Se recomienda que las administraciones iniciales del factor IX, deben

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ser realizadas bajo la supervisión del médico para que se pueda brindar la atención médica adecuada ante reacciones alérgicas.

Inhibidores

Se ha informado de la formación del inhibidor al factor IX durante la terapia de reemplazo del factor con IDELVION en el tratamiento de la hemofilia B. Los pacientes deben ser monitoreados por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en Unidades Bethesda (UB) utilizando exámenes biológicos adecuados.

Realizar un ensayo que mide la concentración del inhibidor contra el factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor IX, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada. Se recomienda un centro de tratamiento especializado de la hemofilia que debe ser contactado en caso de que el sangrado no pueda ser controlado o que se sospeche el desarrollo del inhibidor.

En la bibliografía ha habido informes que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Se debe observar que los pacientes con inhibidores del factor IX podrán estar ante un riesgo aumentado de anafilaxis con un desafío posterior con el factor IX.

Pruebas de laboratorio de monitoreo

Para confirmar que los niveles adecuados del factor IX han sido alcanzados y mantenidos, monitorear la actividad plasmática del factor IX mediante el ensayo de coagulación en una etapa. Los resultados del factor IX pueden ser afectados por el tipo de reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) utilizado. La medición con un ensayo de coagulación en una etapa que utiliza un reactivo TTPa basado en caolín o el reactivo TTPa Actin FS podrá probablemente resultar en una subestimación del nivel de la actividad.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas corresponden tanto a adultos como a niños.

Registro de uso

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre IDELVION a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Con el uso de productos con el factor IX, se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón o picazón en el sitio de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) poco frecuentemente. En pocos casos, estas reacciones han progresado en una anafilaxis y estas han ocurrido cerca del momento de desarrollo de los inhibidores del factor IX. Se han observado reacciones anafilácticas en 114 pacientes en ensayos clínicos con IDELVION.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se presentan estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemofilia. No se han observado inhibidores en 114pacientes en ensayos clínicos con IDELVION. Se informó el desarrollo del inhibidor en pacientes sin tratamiento previo en un estudio clínico en curso. Se ha observado el desarrollo del inhibidor en la experiencia poscomercialización con IDELVION.

Interacciones:

No se han informado interacciones de IDELVION con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Se debe iniciar el tratamiento con IDELVION bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El médico tratante, quien debe garantizar que se provea la adecuada capacitación y que se revise el uso periódicamente, debe decidir sobre el uso de un paciente del tratamiento domiciliario del sangrado y sobre la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B.

Posología

La dosis y duración de la terapia sustitutiva depende de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente y su respuesta.

La cantidad de unidades del factor IX administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos del factor IX. Una unidad internacional (UI) de actividad del factor IX equivale a esa cantidad del factor IX en un ml de plasma humano normal. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor IX en plasma).

Tratamiento según necesidad

El cálculo de la dosis necesaria del factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) del factor IX por kg de peso corporal se espera que aumente el nivel circulante del factor IX en un promedio de 1,3 UI/dl (1,3 % del normal) en pacientes mayores o iguales a 12 años de edad y en 1,0 UI/dl (1,0 % del normal) en pacientes < 12 años de edad. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (% del normal o UI/dl) x (recíproca de la recuperación observada (UI/kg por UI/dl))

Aumento esperado del factor IX (UI/dl o % del normal) = dosis (UI) x recuperación (UI/dl por UI/kg) / peso corporal (kg)

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

Para la determinación de la dosis de mantenimiento adecuada considere la semivida extendida del producto.

Pacientes < 12 años de edad

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para una recuperación incremental de 1 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX (UI/dl)} \times 1 \text{ dl/kg}$$

Ejemplo

1. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 20 kg con hemofilia B grave. La dosis adecuada sería $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UI}$.

2. Se debe esperar que una dosis de 1000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 25 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $1000 \text{ UI}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$ (40 % del normal).

Pacientes > 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1,3 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX (UI/dl)} \times 0,77 \text{ dl/kg}$$

Ejemplo

3. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 80 kg con hemofilia B grave.

La dosis adecuada sería $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ UI}$.

4. Se debe esperar que una dosis de 2000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 80 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $2000 \text{ UI} \times 1,3 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 32,5 \text{ UI/dl}$ (32,5 % del normal).

Las siguientes tablas se pueden usar como orientación para la dosis en caso de episodios de sangrado y cirugía:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel necesario del factor IX (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia Hemartrosis menor o moderada, sangrado muscular (excepto iliopsoas) o sangrado oral	30 – 60	Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de los sangrados. La dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas si hay más evidencia de sangrado.
Mayor Hemorragias con riesgo de muerte, sangrado muscular profundo incluso iliopsoas	60 – 100	Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento semanalmente hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.
Cirugía menor Incluyendo extracción dental no complicada	50 – 80 (nivel inicial)	Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de las cirugías
		menores. Si fuera necesario, una dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	60 – 100 (nivel inicial)	Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento 1 o 2 veces por semana hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.

Profilaxis

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el tratamiento profiláctico de rutina contra el sangrado en pacientes > 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es de 25 a 50 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 50 a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 14 días pueden cambiarse a 100 UI/kg cada 21 días. Ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de IDELVION en pacientes sin tratamiento previo.

Población pediátrica

En la sección 5.2 se describen los datos disponibles.

Para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir el sangrado en pacientes < 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es 25 a 55 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Se debe ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Población anciana

La posología y el método de administración en personas ancianas (> 65 años) no ha sido determinada en estudios clínicos.

Monitoreo por presencia de inhibidores

Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Método de administración

Uso intravenoso.

Para ver las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de administrar, véase inserto. La preparación reconstituida debe ser inyectada lentamente por vía intravenosa a una velocidad cómoda para el paciente.

Se debe observar al paciente por si presentara alguna reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de IDELVION, se debe disminuir la velocidad de inyección o suspender la administración, según requiera la condición clínica del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211156012
- Información para prescribir basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211156012
- Declaración sucinta basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211156012

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Instructivo de uso basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211156012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, de acuerdo con los estudios presentados por parte del interesado y las recomendaciones sugeridas en la posología, la Sala considera que se debe modificar la indicación con el siguiente texto:

“Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos en pacientes que han recibido tratamiento previo”.

3.2.4. IDELVION® PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE QUE UNE EL FACTOR IX DE COAGULACIÓN CON LA ALBÚMINA (RIX-FP), (ALBUTREPENONACOG ALFA) 250UI POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE.

Expediente : 20208496
Radicado : 20211160486
Fecha : 12/08/2021
Interesado : CSL Behring GMBH

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene rastros de las proteínas del hámster. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, suspenda el medicamento de inmediato e inicie un tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, inclusive ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de IDELVION y que se comuniquen con su médico. Todos los productos con el factor IX pueden provocar reacciones alérgicas. Se recomienda que las administraciones iniciales del factor IX, deben

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ser realizadas bajo la supervisión del médico para que se pueda brindar la atención médica adecuada ante reacciones alérgicas.

Inhibidores

Se ha informado de la formación del inhibidor al factor IX durante la terapia de reemplazo del factor con IDELVION en el tratamiento de la hemofilia B. Los pacientes deben ser monitoreados por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en Unidades Bethesda (UB) utilizando exámenes biológicos adecuados.

Realizar un ensayo que mide la concentración del inhibidor contra el factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor IX, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada. Se recomienda un centro de tratamiento especializado de la hemofilia que debe ser contactado en caso de que el sangrado no pueda ser controlado o que se sospeche el desarrollo del inhibidor.

En la bibliografía ha habido informes que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Se debe observar que los pacientes con inhibidores del factor IX podrán estar ante un riesgo aumentado de anafilaxis con un desafío posterior con el factor IX.

Pruebas de laboratorio de monitoreo

Para confirmar que los niveles adecuados del factor IX han sido alcanzados y mantenidos, monitorear la actividad plasmática del factor IX mediante el ensayo de coagulación en una etapa. Los resultados del factor IX pueden ser afectados por el tipo de reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) utilizado. La medición con un ensayo de coagulación en una etapa que utiliza un reactivo TTPa basado en caolín o el reactivo TTPa Actin FS podrá probablemente resultar en una subestimación del nivel de la actividad.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas corresponden tanto a adultos como a niños.

Registro de uso

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre IDELVION a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Con el uso de productos con el factor IX, se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón o picazón en el sitio de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) poco frecuentemente. En pocos casos, estas reacciones han progresado en una anafilaxis y estas han ocurrido cerca del momento de desarrollo de los inhibidores del factor IX. Se han observado reacciones anafilácticas en 114 pacientes en ensayos clínicos con IDELVION.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se presentan estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemofilia. No se han observado inhibidores en 114pacientes en ensayos clínicos con IDELVION. Se informó el desarrollo del inhibidor en pacientes sin tratamiento previo en un estudio clínico en curso. Se ha observado el desarrollo del inhibidor en la experiencia poscomercialización con IDELVION.

Interacciones:

No se han informado interacciones de IDELVION con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Se debe iniciar el tratamiento con IDELVION bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El médico tratante, quien debe garantizar que se provea la adecuada capacitación y que se revise el uso periódicamente, debe decidir sobre el uso de un paciente del tratamiento domiciliario del sangrado y sobre la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B.

Posología

La dosis y duración de la terapia sustitutiva depende de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente y su respuesta.

La cantidad de unidades del factor IX administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos del factor IX. Una unidad internacional (UI) de actividad del factor IX equivale a esa cantidad del factor IX en un ml de plasma humano normal. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor IX en plasma).

Tratamiento según necesidad

El cálculo de la dosis necesaria del factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) del factor IX por kg de peso corporal se espera que aumente el nivel circulante del factor IX en un promedio de 1,3 UI/dl (1,3 % del normal) en pacientes mayores o iguales a 12 años de edad y en 1,0 UI/dl (1,0 % del normal) en pacientes < 12 años de edad. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (% del normal o UI/dl) x (recíproca de la recuperación observada (UI/kg por UI/dl))

Aumento esperado del factor IX (UI/dl o % del normal) = dosis (UI) x recuperación (UI/dl por UI/kg) / peso corporal (kg)

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

Para la determinación de la dosis de mantenimiento adecuada considere la semivida extendida del producto.

Pacientes < 12 años de edad



Para una recuperación incremental de 1 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX (UI/dl)} \times 1 \text{ dl/kg}$$

Ejemplo

1. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 20 kg con hemofilia B grave. La dosis adecuada sería $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UI}$.

2. Se debe esperar que una dosis de 1000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 25 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $1000 \text{ UI} / 25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$ (40 % del normal).

Pacientes > 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1,3 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX (UI/dl)} \times 0,77 \text{ dl/kg}$$

Ejemplo

3. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 80 kg con hemofilia B grave.

La dosis adecuada sería $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ UI}$.

4. Se debe esperar que una dosis de 2000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 80 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $2000 \text{ UI} \times 1,3 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 32,5 \text{ UI/dl}$ (32,5 % del normal).

Las siguientes tablas se pueden usar como orientación para la dosis en caso de episodios de sangrado y cirugía:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel necesario del factor IX (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
<u>Hemorragia</u> Hemartrosis menor o moderada, sangrado muscular (excepto iliopsoas) o sangrado oral	30 – 60	Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de los sangrados. La dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas si hay más evidencia de sangrado.
<u>Mayor</u> Hemorragias con riesgo de muerte, sangrado muscular profundo incluso iliopsoas	60 – 100	Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento semanalmente hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.
<u>Cirugía menor</u> Incluyendo extracción dental no complicada	50 – 80 (nivel inicial)	Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de las cirugías
		menores. Si fuera necesario, una dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.
<u>Cirugía mayor</u>	60 – 100 (nivel inicial)	Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento 1 o 2 veces por semana hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización.

Profilaxis

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el tratamiento profiláctico de rutina contra el sangrado en pacientes > 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es de 25 a 50 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 50 a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 14 días pueden cambiarse a 100 UI/kg cada 21 días. Ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de IDELVION en pacientes sin tratamiento previo.

Población pediátrica

En la sección 5.2 se describen los datos disponibles.

Para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir el sangrado en pacientes < 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es 25 a 55 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Se debe ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Población anciana

La posología y el método de administración en personas ancianas (> 65 años) no ha sido determinada en estudios clínicos.

Monitoreo por presencia de inhibidores

Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Método de administración

Uso intravenoso.

Para ver las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de administrar, véase inserto. La preparación reconstituida debe ser inyectada lentamente por vía intravenosa a una velocidad cómoda para el paciente.

Se debe observar al paciente por si presentara alguna reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de IDELVION, se debe disminuir la velocidad de inyección o suspender la administración, según requiera la condición clínica del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211160486
- Información para prescribir basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211160486
- Declaración sucinta basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211160486

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Instructivo de uso basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211160486

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, de acuerdo con los estudios presentados por parte del interesado y las recomendaciones sugeridas en la posología, la Sala considera que se debe modificar la indicación con el siguiente texto:

“**Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos en pacientes que han recibido tratamiento previo**”.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. CAPRIMIDA SOYA CITRATO DE CALCIO + VITAMINA D3 + ISOFLAVONAS DE SOYA -TABLETA CUBIERTA

Expediente : 19989158
Radicado : 20201156936 / 20211140370
Fecha : 19/07/2021
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene:

1500mg de Calcio Citrato Tetrahidratado equivalente a 315 mg de Calcio; 300UI de Vitamina D3; 62.5mg de Isoflavona de soya 40% equivalente a 25 mg de Isoflavona de soya

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Suplemento de las deficiencias de calcio y vitamina D, prevención y tratamiento de la osteoporosis, menopausia y postmenopausia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipercalcemia, hipercalcemia. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal. Evítese la administración concomitante con digitálicos.

Su administración por tiempo prolongado puede producir hipercalcemia o hipercalcemia. No se debe administrar con diuréticos tiazídicos.

Resolución 2002013189 del 28/06/2002

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nuevas indicaciones:

Suplemento de las deficiencias de calcio y Vitamina D, prevención de la osteoporosis. Alivio de los síntomas de la menopausia y posmenopausia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra elementos que controviertan lo conceptuado en el Acta 21 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4. y, por lo tanto, ratifica la negación como medicamento y recomienda retirar las indicaciones médicas y enviar la solicitud a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios.

**3.4.1.2 ZITROMAX 500 mg
ZITROMAX POLVO PARA SUSPENSION ORAL**

Expediente : 51565 / 41460
Radicado : 20201147643 / 20211142116
20201147651 / 20211143577
Fecha : 21/07/2021 // 22/07/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Azitromicina
Cada 100ml de suspensión reconstituida contiene 4g de Azitromicina

Forma farmacéutica:

Tableta
Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones: (Del Registro)

Para el expediente 51565:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina. Incluyendo entre otras infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a la azitromicina, infecciones de tracto respiratorio, incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis, en infecciones pediátricas y de transmisión sexual causada por clamidia, afecciones de la piel y tejidos blandos.

Para el expediente 41460:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina. Incluyendo entre otras infecciones odonto- estomatológicas por gérmenes sensibles a la azitromicina, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior producidas por los gérmenes sensibles a la azitromicina. Para uso en infecciones pediátricas causadas por gérmenes sensibles, para infecciones de piel causadas por gérmenes sensibles, y para infección genital por clamidia.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento profiláctico de infecciones por *Mycobacterium avium* intracelulares complex (M.A.C.) En pacientes con SIDA.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida a azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Daño hepático, embarazo y lactancia. Prolongación del intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003538 y 2021003632 respectivamente, emitidos mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto CDSv16.0 _26Mar18+17.0 _ 02May2018_v3 allegado mediante radicado No. 20211142116 / 20211143577
- Información para Prescribir IPP basada en CDSv16.0 _26Mar18+17.0 _ 02May2018_v3 allegada mediante radicado No. 20211142116 / 20211143577

Nuevas indicaciones:

Polvo para suspensión oral:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a azitromicina. Incluyendo entre otras: infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a azitromicina, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior producidas por gérmenes sensibles a azitromicina. Uso en infecciones pediátricas causadas por gérmenes sensibles, infecciones de piel causadas por gérmenes sensibles, infección genital por clamidia e infecciones genitales no complicadas debido a *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistente. Tratamiento profiláctico de infecciones por el complejo intracelular *Mycobacterium avium* (M.A.C) en pacientes con SIDA.

Tabletas de 500mg:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a azitromicina. Incluyendo entre otras: infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a azitromicina, infecciones de tracto respiratorio, incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis, en infecciones pediátricas y de transmisión sexual causada por clamidia e infecciones genitales no complicadas debido a *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistente, afecciones de la piel y tejidos blandos.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración.

Azitromicina oral se debe administrar en una sola dosis diaria. A continuación, se indica el periodo de dosificación con respecto a la infección.

Azitromicina en tabletas y polvo para suspensión oral se puede tomar con o sin alimento.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En adultos:

Para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual causadas por *Chlamydia trachomatis*, y *Haemophilus ducreyi* la dosis es de 1000 mg en dosis única oral. Para *Neisseria gonorrhoeae* susceptible la dosis recomendada es de 1000 mg o 2000 mg de azitromicina en combinación con 250 mg o 500 mg de ceftriaxona según los lineamientos clínicos locales.

Para pacientes que son alérgicos a la penicilina y/o a las cefalosporinas, los prescriptores deben consultar los lineamientos clínicos locales.

Para la profilaxis contra las infecciones MAC en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la dosis es de 1200 mg una vez a la semana.

Para el tratamiento de infección por MAC diseminada en pacientes con infección avanzada por VIH, la dosis recomendada es de 600 mg una vez al día. La azitromicina se debe administrar en combinación con otros agentes antimicobacterianos que han demostrado actividad *in vitro* contra el MAC, como el etambutol en la dosis aprobada.

Para todas las demás indicaciones en las cuales se administra la presentación oral, la dosificación total de 1500 mg se debe dar en 500 mg al día durante 3 días. Como alternativa, se puede dar la misma dosis total en el curso de 5 días dando 500 mg en el día 1, seguida de 250 mg al día en los días 2 a 5.

- En niños:

La dosis máxima total recomendada para cualquier tratamiento es de 1500 mg.

En general, la dosis total en niños es de 30 mg/kg. El tratamiento para la faringitis estreptocócica en niños debe dosificarse en un régimen diferente (véase más adelante).

La dosis total de 30 mg/kg se debe dar en una sola dosis diaria de 10 mg/kg al día durante 3 días, o darla en 5 días con una dosis única diaria de 10 mg/kg en el día 1, seguida de 5 mg/kg en los días 2-5.

Como alternativa a la anterior dosificación, el tratamiento en niños que presentan otitis media aguda se puede dar en una sola dosis de 30 mg/kg.

En la faringitis estreptocócica en los niños se ha demostrado que la azitromicina dada en una sola dosis de 10 mg/kg o 20 mg/kg durante 3 días es eficaz; con todo, no se debe sobrepasar la dosis de 500 mg. En estudios clínicos en los cuales se han comparado estos dos regímenes de dosificación se observó similar eficacia clínica pero se hizo evidente una mayor erradicación bacteriológica con la dosis de 20 mg/kg al día. No obstante, la penicilina es el fármaco de elección para el tratamiento de la faringitis por *Streptococcus pyogenes*, incluida la profilaxis de la fiebre reumática.

En niños que pesan menos de 15 kg, azitromicina en suspensión se debe medir lo más exactamente posible. En los niños que pesan más de 15 kg, la suspensión de azitromicina se debe administrar ciñéndose a la guía que aparece a continuación:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Azitromicina Suspensión, 30 mg/kg. dosis total de tratamiento			
Peso (kg.)	Régimen de 3 días	Régimen de 5 días	Tamaño de frasco (mg)
< 15	10 mg/kg una vez al día en los días 1-3.	10 mg/kg en el día 1, seguido de 5 mg/kg en los días 2-5.	600
15-25	200 mg (5 mL) una vez al día en los días 1-3.	200 mg (5 mL) en el día 1, seguido de 100 mg (2,5 mL) una vez al día en los días 2-5.	600
26-35	300 mg (7,5 mL) una vez al día en los días 1-3.	300 mg (7,5 mL) en el día 1, seguido de 150 mg (3,75 mL) una vez al día en los días 2-5.	900
36-45	400 mg (10 mL) una vez al día en los días 1-3.	400 mg (10 mL) en el día 1, seguido de 200 mg (5 mL) una vez al día en los días 2-5.	1200
> 45	Igual dosis que para el adulto.	Igual dosis que para el adulto.	1500

Las tabletas de azitromicina sólo se deben administrar a los niños que pesen más de 45 kg. No se han establecido la seguridad y la eficacia para la prevención o el tratamiento de la MAC en los niños. Con base en los datos de farmacocinética en los niños, una dosis de 20 mg/kg sería similar a la del adulto de 1200 mg pero con una $C_{máx}$ más alta.

Poblaciones especiales:

En ancianos:

En los adultos mayores se usa la misma dosificación que en los pacientes adultos. Los pacientes adultos mayores pueden ser más susceptibles a desarrollar arritmias torsades de pointes que los pacientes más jóvenes.

En pacientes con deterioro de la función renal:

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (TFG 10-80 mL/min.). Se debe tener cuidado al administrar azitromicina a los pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (GFR < 10 mL/min.)

En pacientes que tienen deterioro de la función hepática:

En pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función hepática se pueden usar las mismas dosis que en los pacientes con función hepática normal.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:
Hipersensibilidad.

Igual que sucede con la eritromicina y otros macrólidos, se ha informado de infrecuentes reacciones alérgicas serias, incluidos angioedema y anafilaxia (rara vez mortales) y reacciones dermatológicas, incluyendo Pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG), Síndrome de Stevens Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (raramente fatal), y Reacción a medicamentos con Eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Algunas de estas reacciones a la azitromicina han dado lugar a síntomas recurrentes que requirieron de un periodo más prolongado de observación y tratamiento.

Si se presenta una reacción alérgica, deberá interrumpirse el medicamento e instituirse el tratamiento apropiado. Los médicos deben ser conscientes de que la reaparición de los síntomas alérgicos puede ocurrir cuando se interrumpe el tratamiento sintomático.

Hepatotoxicidad.

Se ha informado función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestática, necrosis e insuficiencia hepática, algunas de las cuales han producido la muerte. Si se presentan signos y síntomas de hepatitis deberá interrumpirse inmediatamente la azitromicina.

Estenosis hipertrófica infantil del píloro (EHIP).

Tras el uso de azitromicina en los recién nacidos (tratamiento hasta los 42 días de vida), se ha reportado estenosis hipertrófica infantil del píloro (EHIP). Los padres y cuidadores deben ser informados que al presentarse vómito o irritabilidad con la alimentación se debe contactar con su médico.

Derivados del Ergot.

En pacientes que reciben derivados del ergot, el ergotismo ha sido precipitado por la administración conjunta de algunos antibióticos macrólidos. No hay información concerniente a la posibilidad de una interacción entre el ergot y la azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar al mismo tiempo azitromicina y derivados del ergot.

Sobreinfección.

Igual que sucede con cualquier antibiótico, se recomienda la observación de los signos de sobreinfección con organismos no susceptibles, incluidos los hongos.

Diarrea asociada con *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile asociado a diarrea (siglas en inglés: CDAD) fue reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido azitromicina, y su infección puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal y sintomatología puede ir de leve (diarrea) a severa (colitis fatal). El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora del colon conllevando a sobrecrecimiento del *C. difficile*.

C. difficile sintetiza las toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de la hipertoxina de la CDAD, causando un aumento en la morbimortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea posterior a uso de

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antibióticos. Es necesaria una historia clínica detallada desde el momento en que se diagnosticó la CDAD y durante los dos meses siguientes a la administración de los agentes antibacterianos.

Deterioro de la función renal.

En pacientes que tenían deterioro severo de la función renal (TFG < 10 mL/min.) se observó un aumento de 33% en la exposición sistémica a la azitromicina.

Diabetes.

Azitromicina 40 mg/ml polvo para suspensión oral:

Precaución con pacientes diabéticos: 5 ml de suspensión reconstituida contienen 3,87 g de sacarosa.

Debido al contenido de sacarosa, este medicamento no está indicado para personas con intolerancia hereditaria a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa.

Prolongación del Intervalo QT.

Durante el tratamiento con macrólidos, incluida azitromicina se ha observado prolongación de la repolarización cardíaca y el intervalo QT, lo cual supone el riesgo de que sobrevengan arritmia cardíaca y torsades de pointes. Los prescriptores deben considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT que puede ser mortal y sopesar los riesgos y beneficios de azitromicina para grupos en riesgo, incluidos:

- Pacientes con prolongación QT congénita o documentada.
- Pacientes que actualmente están recibiendo tratamiento con otros ingredientes activos que prolongan el intervalo QT, por ejemplo, antiarrítmicos de clase IA y III, antipsicóticos; antidepresivos y fluoroquinolonas.
- Pacientes con alteraciones de electrolitos, particularmente en casos de hipocalcemia e hipomagnesemia,
- Pacientes con bradicardia, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.
- Pacientes adultos mayores: Los pacientes geriátricos pueden ser más susceptibles a efectos sobre el intervalo QT asociados con el medicamento.

Miastenia gravis.

Se ha reportado exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis en pacientes que han recibido tratamiento con azitromicina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.4.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica lo conceptuado en el Acta 21 de no recomendar la asociación con Azitromicina para la infección por *Neisseria gonorrhoeae* no complicada, no multirresistente y no mixta, por no tener justificación suficiente.

Finalmente, la Sala recomienda retirar de la posología “Para *Neisseria gonorrhoeae* susceptible la dosis recomendada es de 1000 mg o 2000 mg de azitromicina en

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación con 250 mg o 500 mg de ceftriaxona según los lineamientos clínicos locales”.

3.4.1.3. NEVIOT

Expediente : 20147754
Radicado : 20201174296 / 20211143065
Fecha : 22/07/2021
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene 100 mg de Cannabidiol

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes en el producto. Niños menores de 2 años.

Precauciones y advertencias:

Lesión hepatocelular

Neviot causa elevaciones relacionadas con la dosis de las transaminasas del hígado (alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST]).

Factores de riesgo para la elevación de la transaminasa

Valproato concomitante y clobazam

La mayoría de las elevaciones de ALT se producen en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitante. Considere la interrupción o el ajuste de la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En general, se notificaron elevaciones de alt superiores a 3 veces el ULN en el 17% de los pacientes que tomaron Neviot 20 mg / kg / día en comparación con el 1% en pacientes que tomaron Neviot 10 mg / kg / día.

Elevaciones basales de transaminasas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con niveles basales de transaminasas por encima del LNN presentaron tasas más elevadas de aumento de las transaminasas cuando tomaban cannabidiol. En ensayos controlados en pacientes que tomaron 20 mg / kg / día de cannabidiol, la frecuencia de elevaciones de ALT emergentes del tratamiento más de 3 veces el uln fue del 30% cuando la ALT estaba por encima del uln al inicio del estudio, en comparación a 12% cuando la alt estaba dentro del rango normal al inicio del estudio. Ningún paciente que tomó 10 mg / kg / día de cannabidiol experimentó elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN cuando el ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación con el 2% de los pacientes en los que el ALT estaba dentro del rango normal al inicio.

Monitoreo

En general, las elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el ULN en presencia de bilirrubina elevada sin una explicación alternativa son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles de transaminasas basales elevados por encima de 3 veces el ULN, acompañados por elevaciones en la bilirrubina por encima de 2 veces el ULN, deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con Neviot.

Antes de comenzar el tratamiento con Neviot, deben evaluarse las transaminasas séricas (alt y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina deben obtenerse al 1, 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento con Neviot, y posteriormente periódicamente o según esté clínicamente indicado. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también deben evaluarse durante el 1 mes después de los cambios en la dosis de Neviot y la adición o los cambios en los medicamentos que se sabe afectan el hígado. Considerar un monitoreo más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del estudio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una disfunción hepática (p. Ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura), mida rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total y modifique o interrumpa tratamiento con Neviot, según corresponda.

Suspenda Neviot en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas superiores a 3 veces los niveles de ULN y de bilirrubina superiores a 2 veces los valores de ULN. Los pacientes con elevaciones de transaminasas sostenidas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con elevaciones prolongadas de transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas.

Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento coadministrado que se sepa que afecta al hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Somnolencia y sedación

Neviot puede causar somnolencia y sedación. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto sedante de Neviot. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes para detectar somnolencia y sedación y deben recomendar a los pacientes que no conduzcan u operen maquinaria hasta que hayan

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adquirido suficiente experiencia en Neviot para evaluar si esto afecta su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Comportamiento e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido Neviot, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los aed tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de suicidio pensamiento o comportamiento comparado con pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27863 pacientes tratados con aed fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre los 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente uno caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con aed y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con fae de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los dea utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La tabla muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los aed evaluados.

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con trastornos psiquiátricos u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absolutas fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátrica.

Cualquier médico que considere prescribir Neviot o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben aed están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad

Neviot puede causar reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con Neviot, debe suspenderse el medicamento. Neviot está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Retiro de medicamentos antiepilépticos (AED)

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, Neviot generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de CDB en mujeres embarazadas. La administración de cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal en ratas y disminución del peso corporal fetal en conejos; disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales a largo plazo y efectos adversos sobre el sistema reproductivo en crías de ratas) exposiciones plasmáticas maternas similares a (conejo) o mayores que (rata) que en humanos en dosis terapéuticas (ver datos en animales).

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

Se desconocen los riesgos de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de animales

La administración oral de cannabidiol (0, 75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis dio como resultado la mortalidad embriofetal a la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o de desarrollo relacionados con las drogas. La dosis máxima sin efecto para la toxicidad embriofetal en ratas se asoció con exposiciones a plasma materno de cannabidiol (AUC) aproximadamente 16 veces más que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 20 mg / kg / día.

La administración oral de cannabidiol (0, 50, 80 o 125 mg / kg / día) a conejos embarazadas durante la organogénesis produjo una disminución de los pesos corporales fetales y mayores variaciones estructurales fetales a la dosis más alta probada, que también se asoció con toxicidad materna. La exposición al cannabidiol en plasma materno a nivel sin efectos para la toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos fue menor que en los humanos en el RHD.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tener CDB y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante amamantado por el cdb o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de la cdb para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet se han establecido en pacientes de 2 años de edad y mayores.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la CDB en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Datos de animales juveniles

Administración de cannabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg / kg en los días postnatales (PND) 4-6 seguido de administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg / kg en las PND 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas dio como resultado un aumento del peso corporal, la maduración sexual masculina, los efectos euroconductuales (disminución de la actividad locomotora y la habituación del sobresalto auditivo), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de hepatocitos hepáticos. No se estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que causó toxicidad en el desarrollo en ratas juveniles (15 SC / 100 po mg / Kg) se asoció con la exposición al cannabidiol aproximadamente 30 veces más que en humanos con la dosis recomendada de 20 mg / Kg / día.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CBD en el tratamiento de LGS y DS no incluyeron pacientes mayores de 55 años para determinar si respondieron o no de pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia hepática

Debido a un aumento en la exposición al CBD, los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La CDB no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Abuso de drogas y dependencia

Sustancia controlada

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Abuso

Los estudios relacionados con el abuso en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de los cannabinoides, incluida la generalización del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce la autoadministración animal, lo que sugiere que no produce efectos gratificantes. En un estudio de abuso humano, la administración aguda de cannabidiol a usuarios de drogas recreativas, adultos no dependientes a dosis terapéuticas y supra terapéuticas de 750, 1500 y 4500 mg en estado de ayuno (equivalente respectivamente a 10, 20 y 60 mg / Kg en un adulto de 75 Kg) produjo respuestas sobre medidas subjetivas positivas, tales como "droga me gusta" y "tomo droga de nuevo" que estaban dentro del rango aceptable de placebo.

En contraste, 10 y 30 mg de dronabinol (THC sintético, lista III) y 2 mg de alprazolam (lista IV) produjeron grandes aumentos en las medidas subjetivas positivas en comparación con el placebo que fueron estadísticamente significativamente mayores que las producidas por el cannabidiol. En otros estudios clínicos de fase 1 realizados con cannabidiol, no hubo informes de eventos adversos relacionados con el abuso.

Dependencia

En un estudio de dependencia física en humanos, la administración de cannabidiol 1500 mg / día (750 mg dos veces al día) a adultos durante 28 días no produjo signos ni síntomas de abstinencia durante un período de 6 semanas después de la interrupción del fármaco. Esto sugiere que el cannabidiol no produce dependencia física.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005909 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias

Nuevas indicaciones:

Indicado para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), el síndrome de Dravet (SD) o el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes de 1 año de edad o mayores.

Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

Nueva dosificación:

Debido al riesgo de lesión hepatocelular, se debe obtener transaminasas séricas (ALT y AST) y niveles de bilirrubina total en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento.

Dosificación para las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La dosis inicial es de 2.5 mg / kg por vía oral dos veces al día (5 mg / kg / día).
- Después de una semana, la dosis se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de 5 mg / kg dos veces al día (10 mg / kg / día).

Los pacientes que toleran NEVIOT a 5 mg / kg dos veces al día y requieren una reducción adicional de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis de mantenimiento máxima recomendada de 10 mg / kg dos veces al día (20 mg / kg / día), en incrementos semanales de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día), según lo tolerado. Para los pacientes en los que se justifica una titulación más rápida de 10 mg / kg / día a 20 mg / kg / día, la dosis puede aumentarse con una frecuencia mayor que en días alternos. La administración de la dosis de 20 mg / kg / día resultó en reducciones algo mayores en las tasas de crisis que la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg / kg / día, pero con un aumento en las reacciones adversas.

Dosificación para convulsiones asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa

- La dosis inicial es de 2.5 mg / kg por vía oral dos veces al día (5 mg / kg / día).
- Aumente la dosis en incrementos semanales de 2.5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día), según lo tolerado, a una dosis de mantenimiento recomendada de 12,5 mg / kg dos veces al día (25 mg / kg / día). Para pacientes para los cuales se justifica una titulación más rápida a 25 mg / kg / día, la dosis no se puede aumentar más con frecuencia que cada dos días.
- La eficacia de dosis inferiores a 12,5 mg / kg dos veces al día no se ha estudiado en pacientes con TSC.

Nuevas contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes en el producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Lesión hepatocelular

NEVIOT puede causar elevaciones de las transaminasas del hígado relacionadas con la dosis (alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST]). En estudios controlados para LGS y DS, la incidencia de elevaciones de ALT por encima de 3 veces el límite superior de lo normal (ULN) fue del 13% (ULN) fue del 13% (dosis de 10 y 20 mg / kg / día) y del 12% (dosis de 25 mg / kg / día) en pacientes tratados con cannabidiol en comparación con el 1% en pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con cannabidiol tenían niveles de ALT o AST superiores a 20 veces el ULN. Hubo casos de aumento de las transaminasas asociadas con la hospitalización en pacientes que tomaron cannabidiol. En los ensayos clínicos, las elevaciones de las transaminasas séricas típicamente ocurrieron en los primeros dos meses de inicio del tratamiento; sin embargo, hubo algunos casos observados hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, particularmente en pacientes que toman valproato concomitante. La resolución de los aumentos de transaminasas se produjo con la interrupción del uso de cannabidiol o la reducción de cannabidiol y / o valproato concomitante en aproximadamente dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, las elevaciones de las

Acta No. 19 de 2021 SEMNINIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



transaminasas se resolvieron durante el tratamiento continuado con cannabidiol, sin reducción de la dosis.

Factores de riesgo para la elevación de la transaminasa

Valproato concomitante y Clobazam

La mayoría de las elevaciones de ALT ocurrieron en pacientes que tomaban valproato concomitante. El uso concomitante de clobazam también aumentó la incidencia de elevaciones de transaminasas, aunque en menor medida que el valproato. En pacientes tratados con cannabidiol con LGS o DS (dosis de 10 y 20 mg / kg / día), la incidencia de elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN fue del 30% en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitantes, 21% en pacientes que tomaron valproato concomitante (sin clobazam), 4% en pacientes que toman clobazam concomitante (sin valproato) y 3% en pacientes que no toman ninguno de los medicamentos. En pacientes tratados con cannabidiol con CTE (25 mg / kg / día), la incidencia de elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN fue del 20% en pacientes que tomaban valproato concomitante y clobazam, 25% en pacientes que tomaban valproato concomitante (sin clobazam), 0% en pacientes que toman clobazam concomitante (sin valproato) y 6% en pacientes que no toman ninguno de los medicamentos. Considere la posibilidad de suspender o ajustar la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de las enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En pacientes con SD o LGS (10 y 20 mg / kg / día) o CTE (25 mg / kg / día), se informaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN en el 17% y el 12% de los pacientes que tomaron cannabidiol 20 o 25 mg / kg / día, respectivamente, en comparación con el 1% en los pacientes que tomaron cannabidiol 10 mg / kg / día. El riesgo de elevaciones de ALT fue mayor (25%) en pacientes con CTE que recibieron una dosis superior a la dosis de mantenimiento recomendada de 25 mg / kg / día.

Elevaciones basales de transaminasas

Los pacientes con niveles basales de transaminasas por encima del ULN tuvieron tasas más altas de elevaciones de transaminasas cuando tomaron cannabidiol. En los ensayos controlados con DS y LGS en pacientes que toman 20 mg / kg / día de cannabidiol, la frecuencia de las elevaciones emergentes de ALT del tratamiento superiores a 3 veces el ULN fue del 30% cuando el ALT estaba por encima del ULN en basal, en comparación con el 12% cuando ALT estaba dentro del rango normal al inicio.

Monitoreo

En general, las elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el ULN en presencia de bilirrubina elevada sin una explicación alternativa son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles de transaminasas basales elevados por encima de 3 veces el ULN, acompañados por elevaciones en la bilirrubina por encima de 2 veces el ULN, deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con cannabidiol.

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de comenzar el tratamiento con cannabidiol, deben evaluarse las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina deben obtenerse al 1, 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento con cannabidiol, y posteriormente periódicamente o según esté clínicamente indicado. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también deben evaluarse durante el 1 mes después de los cambios en la dosis de cannabidiol y la adición o los cambios en los medicamentos que se sabe afectan el hígado. Considerar un monitoreo más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del estudio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura), mida rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total y modifique o interrumpa tratamiento con NEVIOT, según corresponda.

Suspenda NEVIOT en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas superiores a 3 veces los niveles de ULN y de bilirrubina superiores a 2 veces los valores de ULN. Los pacientes con elevaciones de transaminasas sostenidas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con elevaciones prolongadas de transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas.

Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento coadministrado que se sepa que afecta al hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Somnolencia y sedación

En estudios controlados para LGS y DS (dosis de 10 y 20 mg / kg / día), la incidencia de somnolencia y sedación (incluido letargo) fue del 32% en pacientes tratados con cannabidiol (27% y 34% de los pacientes que tomaron 10 o 20 mg de cananbidiol / kg / día, respectivamente), en comparación con el 11% en pacientes con placebo y generalmente estuvo relacionado con la dosis. La tasa fue mayor en pacientes con clobazam concomitante (46% en pacientes tratados con cannabidiol que tomaron clobazam en comparación con 16% en pacientes tratados con cannabidiol que no recibieron clobazam). En el estudio controlado para TSC, la incidencia de somnolencia y sedación (incluido letargo) fue del 19% en pacientes tratados con cannabidiol (25 mg / kg / día), en comparación con el 17% en pacientes con placebo. La tasa fue mayor en pacientes con clobazam concomitante (33% en pacientes tratados con cannabidiol que tomaron clobazam en comparación con 14% en pacientes tratados con cannabidiol que no recibieron clobazam). En general, estos efectos fueron más comunes al inicio del tratamiento y pueden disminuir con el tratamiento continuo. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto de sedación de NEVIOT. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes en busca de somnolencia y sedación y deben aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia en el cananbidiol para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria.

Comportamiento e ideación suicida

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido NEVIOT, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de suicidio Pensamiento o comportamiento comparado con pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre los 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente uno Caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con AED y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los DEA utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 1: Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de medicamentos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes placebo con eventos por 1000 pacientes	Pacientes farmacológicos con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes con fármacos / incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: pacientes con fármacos adicionales con eventos por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otros	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con trastornos psiquiátricos u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absolutas fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátrica.



Cualquier médico que considere prescribir NEVIOT o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Reacciones de hipersensibilidad

NEVIOT puede causar reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con NEVIOT, debe suspenderse el medicamento. NEVIOT está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Retiro de medicamentos antiepilépticos (AED)

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, NEVIOT generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de CDB en mujeres embarazadas. La administración de cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal en ratas y disminución del peso corporal fetal en conejos; disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales a largo plazo y efectos adversos sobre el sistema reproductivo en crías de ratas) Exposiciones plasmáticas maternas similares a (conejo) o mayores que (rata) que en humanos en dosis terapéuticas (ver Datos en animales). En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente. Se desconocen los riesgos de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de animales

La administración oral de cannabidiol (0, 75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis dio como resultado la mortalidad embriofetal a la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o de desarrollo relacionados con las drogas. La dosis máxima sin efecto para la toxicidad embriofetal en ratas se asoció con exposiciones en plasma materno de cannabidiol (AUC) aproximadamente 16 y 9 veces más que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 20 y 25 mg / kg / día. La administración oral de cannabidiol (0, 50, 80 o 125 mg / kg / día) a conejos embarazadas durante la organogénesis produjo una disminución de los pesos corporales fetales y mayores variaciones estructurales fetales a la dosis más alta probada, que también se

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asoció con toxicidad materna. La exposición al cannabidiol en plasma materno a nivel sin efectos para la toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos fue menor que en los humanos en el RHD.

Cuando se administró cannabidiol (75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas por vía oral durante el embarazo y la lactancia, disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios en el comportamiento neurológico (disminución de la actividad) y efectos adversos en el desarrollo de los órganos reproductivos masculinos (testículos pequeños en la descendencia adulta) y se observó fertilidad en la descendencia a la dosis media y alta. Estos efectos ocurrieron en ausencia de toxicidad materna. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo prenatal y posnatal en ratas se asoció con exposiciones a cannabidiol en plasma materno aproximadamente 9 y 5 veces mayores que en humanos con RHD de 20 y 25 mg / kg / día, respectivamente.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tener CDB y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante amamantado por el CDB o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de la CDB para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el SLG, SD o CTE se han establecido en pacientes de 1 año de edad y mayores. El uso de CBD en estas indicaciones está respaldado por estudios adecuados y bien controlados en pacientes de 2 años de edad y mayores con LGS y DS y en pacientes de 1 año de edad y mayores con TSC

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CBD en pacientes pediátricos menores de 1 año.

Datos de animales juveniles

La administración de cannabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg / kg en días postnatales (PND) 4-6 seguidos de la administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg / kg en PND 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas resultó en aumento de peso corporal, retraso de la maduración sexual masculina, efectos del comportamiento neurológico (disminución de la actividad locomotora y habituación auditiva de sobresalto), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de hepatocitos hepáticos. No se estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que causa toxicidad para el desarrollo en ratas juveniles (15 sc / 100 po mg / kg) se asoció con exposiciones al cannabidiol (AUC) aproximadamente 15 y 8 veces mayores que en humanos con RHD de 20 y 25 mg / kg / día, respectivamente.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CBD en el tratamiento de SLG, SD y CTE no incluyeron pacientes mayores de 55 años para determinar si respondieron o no de pacientes más jóvenes. En

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia hepática

Debido a un aumento en la exposición al CBD, los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La CBD no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Abuso de drogas y dependencia

Sustancia controlada

Abuso

Los estudios relacionados con el abuso en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de los cannabinoides, incluida la generalización del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce la autoadministración animal, lo que sugiere que no produce efectos gratificantes.

En un estudio de abuso humano, la administración aguda de cannabidiol a usuarios de drogas recreativas, adultos no dependientes a dosis terapéuticas y supra terapéuticas de 750, 1500 y 4500 mg en estado de ayuno (equivalente respectivamente a 10, 20 y 60 mg / kg en un adulto de 75 kg) produjo respuestas sobre medidas subjetivas positivas, tales como “droga me gusta” y “tomo droga de nuevo” que estaban dentro del rango aceptable de placebo. En contraste, 10 y 30 mg de dronabinol (THC sintético, Lista III) y 2 mg de alprazolam (Lista IV) produjeron grandes aumentos en las medidas subjetivas positivas en comparación con el placebo que fueron estadísticamente significativamente mayores que las producidas por el cannabidiol. En otros estudios clínicos de Fase 1 realizados con cannabidiol, no hubo informes de eventos adversos relacionados con el abuso.

Dependencia

En un estudio de dependencia física en humanos, la administración de cannabidiol 1500 mg / día (750 mg dos veces al día) a adultos durante 28 días no produjo signos ni síntomas de abstinencia durante un período de 6 semanas después de la interrupción del fármaco. Esto sugiere que el cannabidiol no produce dependencia física.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de (2020), numeral 3.4.1.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación únicamente así:

Indicado para el tratamiento complementario de crisis asociadas con síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), síndrome de Dravet (SD) o el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de 1 año de edad.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Nueva dosificación:

Debido al riesgo de lesión hepatocelular, se debe obtener transaminasas séricas (ALT y AST) y niveles de bilirrubina total en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento.

Dosificación para las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet:

- La dosis inicial es de 2.5 mg / kg por vía oral dos veces al día (5 mg / kg / día).
- Después de una semana, la dosis se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de 5 mg / kg dos veces al día (10 mg / kg / día).

Los pacientes que toleran NEVIOT a 5 mg / kg dos veces al día y requieren una reducción adicional de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis de mantenimiento máxima recomendada de 10 mg / kg dos veces al día (20 mg / kg / día), en incrementos semanales de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día), según lo tolerado. Para los pacientes en los que se justifica una titulación más rápida de 10 mg / kg / día a 20 mg / kg / día, la dosis puede aumentarse con una frecuencia mayor que en días alternos. La administración de la dosis de 20 mg / kg / día resultó en reducciones algo mayores en las tasas de crisis que la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg / kg / día, pero con un aumento en las reacciones adversas.

Dosificación para convulsiones asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa

- La dosis inicial es de 2.5 mg / kg por vía oral dos veces al día (5 mg / kg / día).
- Aumente la dosis en incrementos semanales de 2.5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día), según lo tolerado, a una dosis de mantenimiento recomendada de 12,5 mg / kg dos veces al día (25 mg / kg / día). Para pacientes para los cuales se justifica una titulación más rápida a 25 mg / kg / día, la dosis no se puede aumentar más con frecuencia que cada dos días.
- La eficacia de dosis inferiores a 12,5 mg / kg dos veces al día no se ha estudiado en pacientes con TSC.

Nuevas contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes en el producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Lesión hepatocelular

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



NEVIOT puede causar elevaciones de las transaminasas del hígado relacionadas con la dosis (alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST]). En estudios controlados para LGS y DS, la incidencia de elevaciones de ALT por encima de 3 veces el límite superior de lo normal (ULN) fue del 13% (ULN) fue del 13% (dosis de 10 y 20 mg / kg / día) y del 12% (dosis de 25 mg / kg / día) en pacientes tratados con cannabidiol en comparación con el 1% en pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con cannabidiol tenían niveles de ALT o AST superiores a 20 veces el ULN. Hubo casos de aumento de las transaminasas asociadas con la hospitalización en pacientes que tomaron cannabidiol. En los ensayos clínicos, las elevaciones de las transaminasas séricas típicamente ocurrieron en los primeros dos meses de inicio del tratamiento; sin embargo, hubo algunos casos observados hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, particularmente en pacientes que toman valproato concomitante. La resolución de los aumentos de transaminasas se produjo con la interrupción del uso de cannabidiol o la reducción de cannabidiol y / o valproato concomitante en aproximadamente dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, las elevaciones de las transaminasas se resolvieron durante el tratamiento continuado con cannabidiol, sin reducción de la dosis.

Factores de riesgo para la elevación de la transaminasa

Valproato concomitante y Clobazam

La mayoría de las elevaciones de ALT ocurrieron en pacientes que tomaban valproato concomitante. El uso concomitante de clobazam también aumentó la incidencia de elevaciones de transaminasas, aunque en menor medida que el valproato. En pacientes tratados con cannabidiol con LGS o DS (dosis de 10 y 20 mg / kg / día), la incidencia de elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN fue del 30% en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitantes, 21% en pacientes que tomaron valproato concomitante (sin clobazam), 4% en pacientes que toman clobazam concomitante (sin valproato) y 3% en pacientes que no toman ninguno de los medicamentos. En pacientes tratados con cannabidiol con CTE (25 mg / kg / día), la incidencia de elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN fue del 20% en pacientes que tomaban valproato concomitante y clobazam, 25% en pacientes que tomaban valproato concomitante (sin clobazam), 0% en pacientes que toman clobazam concomitante (sin valproato) y 6% en pacientes que no toman ninguno de los medicamentos. Considere la posibilidad de suspender o ajustar la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de las enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En pacientes con SD o LGS (10 y 20 mg / kg / día) o CTE (25 mg / kg / día), se informaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN en el 17% y el 12% de los pacientes que tomaron cannabidiol 20 o 25 mg / kg / día, respectivamente, en comparación con el 1% en los pacientes que tomaron cannabidiol 10 mg / kg / día. El riesgo de elevaciones de ALT fue mayor (25%) en pacientes con CTE que recibieron una dosis superior a la dosis de mantenimiento recomendada de 25 mg / kg / día.

Elevaciones basales de transaminasas

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con niveles basales de transaminasas por encima del ULN tuvieron tasas más altas de elevaciones de transaminasas cuando tomaron cannabidiol. En los ensayos controlados con DS y LGS en pacientes que toman 20 mg / kg / día de cannabidiol, la frecuencia de las elevaciones emergentes de ALT del tratamiento superiores a 3 veces el ULN fue del 30% cuando el ALT estaba por encima del ULN en basal, en comparación con el 12% cuando ALT estaba dentro del rango normal al inicio.

Monitoreo

En general, las elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el ULN en presencia de bilirrubina elevada sin una explicación alternativa son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles de transaminasas basales elevados por encima de 3 veces el ULN, acompañados por elevaciones en la bilirrubina por encima de 2 veces el ULN, deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con cannabidiol.

Antes de comenzar el tratamiento con cannabidiol, deben evaluarse las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina deben obtenerse al 1, 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento con cannabidiol, y posteriormente periódicamente o según esté clínicamente indicado. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también deben evaluarse durante el 1 mes después de los cambios en la dosis de cannabidiol y la adición o los cambios en los medicamentos que se sabe afectan el hígado. Considerar un monitoreo más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del estudio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura), mida rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total y modifique o interrumpa tratamiento con NEVIOT, según corresponda.

Suspenda NEVIOT en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas superiores a 3 veces los niveles de ULN y de bilirrubina superiores a 2 veces los valores de ULN. Los pacientes con elevaciones de transaminasas sostenidas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con elevaciones prolongadas de transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas.

Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento coadministrado que se sepa que afecta al hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Somnolencia y sedación

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios controlados para LGS y DS (dosis de 10 y 20 mg / kg / día), la incidencia de somnolencia y sedación (incluido letargo) fue del 32% en pacientes tratados con cannabidiol (27% y 34% de los pacientes que tomaron 10 o 20 mg de cannabidiol / kg / día, respectivamente), en comparación con el 11% en pacientes con placebo y generalmente estuvo relacionado con la dosis. La tasa fue mayor en pacientes con clobazam concomitante (46% en pacientes tratados con cannabidiol que tomaron clobazam en comparación con 16% en pacientes tratados con cannabidiol que no recibieron clobazam). En el estudio controlado para TSC, la incidencia de somnolencia y sedación (incluido letargo) fue del 19% en pacientes tratados con cannabidiol (25 mg / kg / día), en comparación con el 17% en pacientes con placebo. La tasa fue mayor en pacientes con clobazam concomitante (33% en pacientes tratados con cannabidiol que tomaron clobazam en comparación con 14% en pacientes tratados con cannabidiol que no recibieron clobazam). En general, estos efectos fueron más comunes al inicio del tratamiento y pueden disminuir con el tratamiento continuo. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto de sedación de NEVIOT. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes en busca de somnolencia y sedación y deben aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia en el cannabidiol para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria.

Comportamiento e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido NEVIOT, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento comparado con pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre los 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente uno Caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con AED y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los DEA utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 1: Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de medicamentos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes placebo con eventos por 1000 pacientes	Pacientes farmacológicos con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes con fármacos / incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: pacientes con fármacos adicionales con eventos por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otros	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con trastornos psiquiátricos u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absolutas fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátrica.

Cualquier médico que considere prescribir NEVIOT o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Reacciones de hipersensibilidad

NEVIOT puede causar reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con NEVIOT, debe suspenderse el medicamento. NEVIOT está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Retiro de medicamentos antiepilépticos (AED)

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, NEVIOT generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Embarazo

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de CDB en mujeres embarazadas. La administración de cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal en ratas y disminución del peso corporal fetal en conejos; disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales a largo plazo y efectos adversos sobre el sistema reproductivo en crías de ratas) Exposiciones plasmáticas maternas similares a (conejo) o mayores que (rata) que en humanos en dosis terapéuticas (ver Datos en animales). En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente. Se desconocen los riesgos de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de animales

La administración oral de cannabidiol (0, 75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis dio como resultado la mortalidad embriofetal a la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o de desarrollo relacionados con las drogas. La dosis máxima sin efecto para la toxicidad embriofetal en ratas se asoció con exposiciones en plasma materno de cannabidiol (AUC) aproximadamente 16 y 9 veces más que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 20 y 25 mg / kg / día. La administración oral de cannabidiol (0, 50, 80 o 125 mg / kg / día) a conejos embarazadas durante la organogénesis produjo una disminución de los pesos corporales fetales y mayores variaciones estructurales fetales a la dosis más alta probada, que también se asoció con toxicidad materna. La exposición al cannabidiol en plasma materno a nivel sin efectos para la toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos fue menor que en los humanos en el RHD.

Cuando se administró cannabidiol (75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas por vía oral durante el embarazo y la lactancia, disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios en el comportamiento neurológico (disminución de la actividad) y efectos adversos en el desarrollo de los órganos reproductivos masculinos (testículos pequeños en la descendencia adulta) y se observó fertilidad en la descendencia a la dosis media y alta. Estos efectos ocurrieron en ausencia de toxicidad materna. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo prenatal y posnatal en ratas se asoció con exposiciones a cannabidiol en plasma materno aproximadamente 9 y 5 veces mayores que en humanos con RHD de 20 y 25 mg / kg / día, respectivamente.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tener CDB y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante amamantado por el CDB o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de la CDB para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el SLG, SD o CTE se han establecido en pacientes de 1 año de edad y mayores. El uso de CBD en estas indicaciones está respaldado por estudios adecuados y bien controlados en pacientes de 2 años de edad y mayores con LGS y DS y en pacientes de 1 año de edad y mayores con TSC

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CBD en pacientes pediátricos menores de 1 año.

Datos de animales juveniles

La administración de cannabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg / kg en días postnatales (PND) 4-6 seguidos de la administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg / kg en PND 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas resultó en aumento de peso corporal, retraso de la maduración sexual masculina, efectos del comportamiento neurológico (disminución de la actividad locomotora y habituación auditiva de sobresalto), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de hepatocitos hepáticos. No se estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que causa toxicidad para el desarrollo en ratas juveniles (15 sc / 100 po mg / kg) se asoció con exposiciones al cannabidiol (AUC) aproximadamente 15 y 8 veces mayores que en humanos con RHD de 20 y 25 mg / kg / día, respectivamente.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CBD en el tratamiento de SLG, SD y CTE no incluyeron pacientes mayores de 55 años para determinar si respondieron o no de pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia hepática

Debido a un aumento en la exposición al CBD, los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La CDB no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Abuso de drogas y dependencia

Sustancia controlada

Abuso

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios relacionados con el abuso en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de los cannabinoides, incluida la generalización del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce la autoadministración animal, lo que sugiere que no produce efectos gratificantes.

En un estudio de abuso humano, la administración aguda de cannabidiol a usuarios de drogas recreativas, adultos no dependientes a dosis terapéuticas y supra terapéuticas de 750, 1500 y 4500 mg en estado de ayuno (equivalente respectivamente a 10, 20 y 60 mg / kg en un adulto de 75 kg) produjo respuestas sobre medidas subjetivas positivas, tales como “droga me gusta” y “tomo droga de nuevo” que estaban dentro del rango aceptable de placebo. En contraste, 10 y 30 mg de dronabinol (THC sintético, Lista III) y 2 mg de alprazolam (Lista IV) produjeron grandes aumentos en las medidas subjetivas positivas en comparación con el placebo que fueron estadísticamente significativamente mayores que las producidas por el cannabidiol. En otros estudios clínicos de Fase 1 realizados con cannabidiol, no hubo informes de eventos adversos relacionados con el abuso.

Dependencia

En un estudio de dependencia física en humanos, la administración de cannabidiol 1500 mg / día (750 mg dos veces al día) a adultos durante 28 días no produjo signos ni síntomas de abstinencia durante un período de 6 semanas después de la interrupción del fármaco. Esto sugiere que el cannabidiol no produce dependencia física.

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

3.4.1.4. KYPROLIS®

Expediente : 20087826
Radicado : 20211142804
Fecha : 22/07/2021
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada vial contiene 60 mg de Carfilzomib

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Terapia combinada

Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona, o con dexametasona sola, está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido una a tres líneas de tratamiento.

Monoterapia

Kyprolis como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a carfilzomib o sus derivados o a cualquier excipiente de la formulación. Kyprolis está contraindicado en mujeres lactantes.

Nuevas precauciones y advertencias

Toxicidades cardíacas

Luego de la aplicación de kyprolis, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardíaca preexistente (por ejemplo, falla cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con kyprolis. Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día de la administración de kyprolis. En ensayos aleatorizados, abiertos, multicéntricos en terapias de combinación, la incidencia de eventos de falla cardíaca fue 8%.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardíaca. Suspender kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de kyprolis con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2.3)].

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado [ver dosis y administración (2.1)].

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes > 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. El riesgo de falla cardíaca también aumenta en pacientes asiáticos.

Los pacientes con falla cardíaca clases iii y iv (según new york heart association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo el control de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con kyprolis y deben permanecer bajo estricto seguimiento [ver uso en poblaciones específicas (7.5)].

Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron kyprolis. Algunos de estos eventos han sido mortales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 11% de los pacientes tratados con kyprolis. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron kyprolis en monoterapia. El riesgo de falla renal mortal fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cockcroft-gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda [ver dosis y administración (2.3)].

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de slt, incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de slt. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de kyprolis en el ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario [ver dosis y administración (2.1)]. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de slt. Monitorizar por evidencia de slt durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de kyprolis hasta que se resuelva el slt [ver dosis y administración (2.1)].

toxicidad pulmonar

han ocurrido casos de síndrome de distrés respiratorio agudo (sdra), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en aproximadamente el 1% de los pacientes que recibieron kyprolis. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir kyprolis [ver dosis y administración (2.3)].

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (hap) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con kyprolis siendo grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardiacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2.3)].

Disnea

Se reportó disnea en 28 de los pacientes tratados con kyprolis, siendo grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender kyprolis en caso de disnea grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2.3), advertencias y precauciones (5.1, 5.4) y reacciones adversas (6.1)].

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con kyprolis. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó krd versus rd, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 17% en el grupo con krd versus 9% en el grupo con rd. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de kd versus vd la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el grupo con kd versus 11% en el grupo con vd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar kyprolis. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes mientras se administre kyprolis. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de kyprolis con base en la evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2)].

Trombosis venosa

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con kyprolis. En el estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el grupo de krd versus el 6% en el grupo lenalidomida/dexametasona (rd). En el estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo kyprolis/dexametasona (kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con kyprolis en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda tromboprolifaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de kyprolis y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de tromboprolifaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con kyprolis en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona [ver uso en poblaciones específicas (7.3)].

Reacciones a la infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron kyprolis. Los signos y síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de kyprolis. Administrar dexametasona previo a kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión [ver dosis y administración (2)]. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con kyprolis. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales. También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado [ver dosis y administración (2.3) y reacciones adversas (6.1)].

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo [ver reacciones adversas (6.1)]. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en estudios clínicos con kyprolis. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con kyprolis. Reducir o suspender la administración según sea apropiado [ver dosis y administración (2.3)].

Puede presentarse hemorragia [ver reacciones adversas (6) y advertencias y precauciones (5.10)].

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado [ver dosis y administración (2.3) y reacciones adversas (6.1)].

Microangiopatía trombótica

se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (ptt/shu) en pacientes que recibieron kyprolis. Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de ptt/shu. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de ptt/shu, puede reiniciarse el tratamiento con kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con kyprolis en pacientes que hayan presentado ptt/shu [ver dosis y administración (2.3)].

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (sepr) en pacientes que recibieron kyprolis. El sepr, anteriormente denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (slpr), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro radiológicas (irm). Suspender kyprolis si se sospecha de sepr y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con kyprolis en pacientes que hayan presentado sepr.

Reactivación del virus de la hepatitis b (vhb)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis b (vhb) en pacientes que reciben kyprolis.

Se debe someter a todos los pacientes a un ensayo para la detección del vhb antes de iniciar el tratamiento. Para los pacientes portadores del vhb, se debe considerar la profilaxis con antivirales. Los portadores del vhb que requieren tratamiento con kyprolis deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por vhb durante y después de la finalización del tratamiento. Considere consultar a un especialista para pacientes que dan positivo para la infección por vhb antes o durante el tratamiento.

Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con kyprolis después de controlar de manera adecuada la reactivación del vhb. Por lo tanto, los prescriptores deben sopesar los riesgos y beneficios al considerar la reanudación de la terapia en esta situación.

5.15 leucoencefalopatía multifocal progresiva

se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (lmp) en pacientes que fueron tratados con kyprolis después de haber recibido, o al estar recibiendo terapia inmunosupresora. Se desconoce la relación causal con kyprolis.

Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del snc, se debe monitorear a los pacientes para detectar cualquier empeoramiento o aparición de nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales que puedan ser indicativos de lmp.



Si se sospecha Imp, los pacientes deben ser remitidos de inmediato a un especialista y se deben iniciar las pruebas de diagnóstico apropiadas. Descontinúe kyprolis si se confirma el diagnóstico de Imp.

Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados en un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con kyprolis (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (kmp) o bortezomib, melfalán y prednisona (vmp), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo kmp en comparación con los pacientes en el brazo vmp, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo kmp tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14% versus 6%) y disnea (18% versus 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (slp) para el brazo kmp. Kyprolis en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas preñadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² con base en el asc causó pérdida posimplantación y una disminución en el peso fetal [ver uso en poblaciones específicas (7.1)].

Las mujeres en edad gestacional deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con kyprolis. Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con kyprolis y durante 30 días después de la dosis final.

Se debe recomendar a los hombres con parejas sexuales de sexo femenino en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con kyprolis y durante 90 días después de la dosis final. Si se usa kyprolis durante el embarazo, o si la paciente queda en embarazo durante el tratamiento con kyprolis, se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto [ver uso en poblaciones específicas (7.1, 7.3) y toxicología preclínica (11.1)].

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir Versión 9, julio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211142804

Nuevas indicaciones:

Terapia Combinada

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona, lenalidomida y dexametasona, o con dexametasona sola, está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido una a tres líneas de tratamiento.

Monoterapia

KYPROLIS como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Nueva dosificación / grupo etario:

Precauciones de administración

Control de la hidratación, líquidos y electrolitos

Se requiere hidratación adecuada antes de administrar las dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye líquidos orales (30 mL por kg al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y líquidos intravenosos (250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el Ciclo 1). En caso de ser necesario, administrar de 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos adicionales, luego de la administración de KYPROLIS. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa a necesidad, en ciclos posteriores. Monitorizar a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales del paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla [ver Advertencias y Precauciones.

Durante el tratamiento con KYPROLIS, monitorizar los niveles de potasio en suero de forma regular.

Premedicaciones

En monoterapia, pre medicar con 4 mg de dexametasona o con la dosis recomendada de dexametasona en el caso de terapia combinada vía oral o intravenosa al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas, antes de todas las dosis de KYPROLIS durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Reiniciar la premedicación con dexametasona si estos síntomas ocurren durante ciclos posteriores.

Administración

KYPROLIS se puede administrar en una bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL de Dextrosa USP al 5% para inyección. Administrar como infusión intravenosa durante 10 o 30 minutos, dependiendo del régimen de dosis de KYPROLIS. No se debe administrar en bolo. Lavar la línea de administración intravenosa con solución salina o con dextrosa al 5% para inyección USP, inmediatamente antes y después de la administración de KYPROLIS. No mezclar KYPROLIS ni administrarlo como infusión con otros medicamentos.

Cálculo de la Dosis

Calcular la dosis de KYPROLIS usando el área de superficie corporal (ASC) del paciente en la línea base. Los pacientes con un ASC superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en el ASC de 2,2 m².

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tromboprofilaxis

Se recomienda realizar tromboprofilaxis en el caso de pacientes tratados con KYPROLIS en combinación con dexametasona o con lenalidomida y dexametasona. El régimen de tromboprofilaxis debe establecerse con base en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Profilaxis para la infección

Considerar la profilaxis antiviral para pacientes bajo tratamiento con KYPROLIS para reducir el riesgo de reactivación del herpes zoster.

Pacientes en hemodiálisis

Administrar KYPROLIS después del procedimiento de hemodiálisis.

Dosis recomendada

KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona

En el caso del esquema combinado con daratumumab y dexametasona, administre KYPROLIS por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana en una infusión de 30 minutos, como se describe en las Tablas 1 y 2 que figuran más adelante.

Una vez a la semana un esquema de 20/70 mg/m² en una infusión de 30 minutos KYPROLIS se administra por vía intravenosa en una infusión de 30 minutos cada semana durante tres semanas, seguida de un período de descanso de 13 días, como se muestra en la Tabla 1. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Administre KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² en el ciclo 1 el día 1. Si se tolera, aumente la dosis a 70 mg/m² en el día 8 del ciclo 1 y de ahí en adelante.

Dexametasona se administra por vía oral o intravenosa en una dosis de 20 mg en los ciclos 1 y 2 los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. En los ciclos 3-6, se toma una dosis de dexametasona de 20 mg los días 1, 2, 15 y 16 y una dosis de 40 mg el día 8 y 22. En los ciclos 7 y siguientes, se toma una dosis de dexametasona de 20 mg los días 1 y 2 y una dosis de 40 mg los días 8, 15 y 22. Para los pacientes mayores de 75 años, se administran 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS.

Daratumumab se administra por vía intravenosa en una dosis de 16 mg/kg de peso corporal real; en el ciclo 1 se divide la dosis para administrar 8 mg/kg en el día 1 y 8 mg/kg en el día 2. Administre 16 mg/kg una vez por semana los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2, luego cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos 3 a 6) y luego cada 4 semanas durante los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

Tabla 1: KYPROLIS una vez a la semana (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con daratumumab y dexametasona



	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Para pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana.

El tratamiento puede continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable. Consulte la Información Para Prescribir de dexametasona y daratumumab para obtener más información sobre estos productos.

Esquema de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante una infusión de 30 minutos

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KYPROLIS se administra por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas seguidas de un período de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 2. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administre KYPROLIS en una dosis inicial de 20 mg/m² en el ciclo 1 los días 1 y 2. Si se tolera, aumente la dosis a 56 mg/m² en el día 8 del ciclo 1 y de ahí en adelante.

Se administra una dosis de dexametasona de 20 mg por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa el día 22 de cada ciclo de 28 días. Administre dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS.

Daratumumab se administra por vía intravenosa en una dosis de 16 mg/kg de peso corporal real; en el ciclo 1 se divide la dosis para administrar 8 mg/kg en el día 1 y 8 mg/kg en el día 2. Se administran 16 mg/kg una vez por semana los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2, luego cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos 3 a 6) y luego cada 4 semanas durante los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

Tabla 2: KYPROLIS dos veces a la semana (infusión de 30 minutos) en combinación con daratumumab y dexametasona

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Para pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento puede continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable [ver dosis recomendada (2.a)]. Consulte la información para la prescripción de dexametasona y daratumumab para obtener más información sobre estos productos.

KYPROLIS en Combinación con Dexametasona

Para el régimen de combinación con dexametasona sola, administrar KYPROLIS por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana como una infusión de 30 minutos como se describe en las Tablas 3 y 4 a continuación.

Régimen una vez a la semana 20/70 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

KYPROLIS se administra vía intravenosa como una infusión durante 30 minutos, una vez a la semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 13 días, como se muestra en la Tabla 3.

Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar la dosis a 70 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Se toman 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los Días 1, 8 y 15 de todos los ciclos y el Día 22 de los Ciclos 1 a 9. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de KYPROLIS.

Tabla 3: KYPROLIS una vez a la semana (infusión de 30 minutos) en combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 2 al 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 10 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.

Régimen dos veces a la semana 20/56 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

KYPROLIS se administra vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 4. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Dexametasona 20 mg se administra vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de cada ciclo de 28 días. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de administrar KYPROLIS.

Tabla 4: KYPROLIS dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consulte la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.

KYPROLIS en Combinación con Lenalidomida, y Dexametasona

Para el régimen de terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, administrar KYPROLIS por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 5. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de KYPROLIS los Días 8 y 9. Interrumpir KYPROLIS después del Ciclo 18. En los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y en los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 5: KYPROLIS dos veces por semana (infusión de 10 minutos) en combinación con lenalidomida y dexametasona

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 2 al 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-

^a KYPROLIS se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable [ver Dosis y Administración (2.3)]. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios con el uso de estos agentes, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

KYPROLIS en Monoterapia

En monoterapia, administrar KYPROLIS por vía intravenosa dos veces por semana como infusión de 10 minutos como se describe a continuación.

Administrar KYPROLIS en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Infusión de 10 Minutos de 20/27 mg/m² dos veces por semana

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. La dosis inicial de KYPROLIS recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de los Días 8 y 9 de KYPROLIS (ver Tabla 6). Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

Tabla 6: KYPROLIS en monoterapia 20/27 mg/m² dos veces por semana (infusión de 10

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m²)^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a Para cada dosis de KYPROLIS del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona.

Modificaciones de dosis basadas en toxicidades

Modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis para KYPROLIS se presentan en la Tabla 7. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 8. Para las recomendaciones de dosis, consultar la Información para Prescribir de lenalidomida, daratumumab y dexametasona, respectivamente.

Tabla 7: Modificaciones de dosis por toxicidad durante el tratamiento con KYPROLIS



Toxicidad hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> RAN < $0,5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a $\geq 0,5 \times 10^9/L$, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril RAN < $0,5 \times 10^9/L$ y temperatura oral > $38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de > $38,0^\circ C$ durante 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis
<ul style="list-style-type: none"> Plaquetas < $10 \times 10^9/L$ o evidencia de hemorragia con trombocitopenia [ver <i>Advertencias y Precauciones (5)</i>] 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a $\geq 10 \times 10^9/L$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a $< 10 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a
Toxicidad renal	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica $\geq 2 \times$ línea base, o Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a $\leq 50\%$ de la línea base, o si se requiere hemodiálisis [ver <i>Advertencias y Precauciones (5)</i>] 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis y continuar monitorizando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> Si se atribuye a KYPROLIS, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; inicie a nivel 1 de reducción de dosis^a Si no se atribuye a KYPROLIS, se puede reiniciar la administración de la dosis a discreción del médico Para pacientes en hemodiálisis que están recibiendo KYPROLIS, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodiálisis
Otras toxicidades no hematológicas	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Todas las demás toxicidades severas o potencialmente mortales^b no hematológicas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal Considere reiniciar el siguiente esquema de tratamiento a nivel 1 de reducción de dosis^a

RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

^a Ver Tabla 8 para reducciones del nivel de dosis.

^b Grado 3 y 4 según CTCAE.

Tabla 8: Reducciones del nivel de dosis por toxicidad con KYPROLIS

Régimen	Dosis	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Tercera reducción de dosis
KYPROLIS y Dexametasona; KYPROLIS, Daratumumab y dexametasona (una vez por semana)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ^{2a}
KYPROLIS y Dexametasona; KYPROLIS, Daratumumab y dexametasona (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona, o monoterapia (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-

Nota: El tiempo de infusión permanece igual durante la(s) reducción(es) de dosis.

^a Si la toxicidad persiste, suspenda el tratamiento con KYPROLIS.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificaciones de la dosis para utilización en falla hepática

En pacientes con falla hepática leve o moderada, reducir la dosis de KYPROLIS en 25%. No pueden darse recomendaciones de dosificación en pacientes con falla hepática severa.

Dosis en pacientes con enfermedad renal terminal

En pacientes con enfermedad renal terminal que están recibiendo hemodiálisis, administrar KYPROLIS después del procedimiento de hemodiálisis.

Nuevas precauciones o advertencias:

Toxicidades cardíacas

Luego de la aplicación de KYPROLIS, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardíaca preexistente (p. ej., falla cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con KYPROLIS, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con KYPROLIS. Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día de la administración de KYPROLIS. En ensayos aleatorizados, abiertos, multicéntricos en terapias de combinación, la incidencia de eventos de falla cardíaca fue 8%.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardíaca. Suspender KYPROLIS en caso de eventos adversos cardíacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de KYPROLIS con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. El riesgo de falla cardíaca también aumenta en pacientes asiáticos.

Los pacientes con falla cardíaca Clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo el control de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con KYPROLIS y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos de estos eventos han sido mortales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 9% de los pacientes tratados con KYPROLIS.

Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron KYPROLIS en monoterapia. El

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo de falla renal mortal fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de SLT, incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron KYPROLIS.

Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de KYPROLIS en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de KYPROLIS hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y falla respiratoria aguda se han producido en aproximadamente el 2% de los pacientes que reciben KYPROLIS. Además enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir KYPROLIS.

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 2% de los pacientes tratados con KYPROLIS siendo Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender KYPROLIS en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

Se reportó disnea en 25% de los pacientes tratados con KYPROLIS, siendo Grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender KYPROLIS en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con KYPROLIS. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó KRd versus Rd, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 17% en el brazo con KRd versus 9% en el brazo con Rd. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kd versus Vd la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el brazo con Kd versus 11% en el brazo con Vd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar KYPROLIS. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes mientras se administre KYPROLIS. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender KYPROLIS y evaluar. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con KYPROLIS. En el Estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de KRd versus el 6% en el brazo lenalidomida/dexametasona (Rd). En el Estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo KYPROLIS/dexametasona (Kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (Vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con KYPROLIS en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda trombopprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de KYPROLIS y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de trombopprofilaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con KYPROLIS en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Reacciones a la infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los signos y síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, rubor facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de KYPROLIS. Administrar dexametasona previo a KYPROLIS para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión.

Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con KYPROLIS. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales.

También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado.

KYPROLIS causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en estudios clínicos con KYPROLIS. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con KYPROLIS. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Puede presentarse hemorragia

Toxicidad hepática y falla hepática

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (2%) durante el tratamiento con KYPROLIS. KYPROLIS puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron KYPROLIS.

Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU.

Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de KYPROLIS y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con KYPROLIS. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron KYPROLIS. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro radiológicas (IRM). Suspender KYPROLIS si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado SEPR.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que reciben KYPROLIS.

Se debe someter a todos los pacientes a un ensayo para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento. Para los pacientes portadores del VHB, se debe considerar la profilaxis con antivirales. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con KYPROLIS deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante y después de la finalización del tratamiento. Considere consultar a un especialista para pacientes que dan positivo para la infección por VHB antes o durante el tratamiento.

Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con KYPROLIS después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, los prescriptores deben sopesar los riesgos y beneficios al considerar la reanudación de la terapia en esta situación.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que fueron tratados con KYPROLIS después de haber recibido, o al estar recibiendo terapia inmunosupresora.

Se desconoce la relación causal con KYPROLIS.

Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del SNC, se debe monitorear a los pacientes para detectar cualquier empeoramiento o aparición de nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales que puedan ser indicativos de LMP.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se sospecha LMP, los pacientes deben ser remitidos de inmediato a un especialista y se deben iniciar las pruebas de diagnóstico apropiadas. Descontinúe KYPROLIS si se confirma el diagnóstico de LMP.

Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados

En un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con KYPROLIS (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo KMP en comparación con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14% versus 6%) y disnea (18% versus 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (SLP) para el brazo KMP. KYPROLIS en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, KYPROLIS puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas preñadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² con base en el ASC causó pérdida posimplantación y una disminución en el peso fetal.

Las mujeres en edad gestacional deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con KYPROLIS. Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 30 días después de la dosis final.

Se debe recomendar a los hombres con parejas sexuales de sexo femenino en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 90 días después de la dosis final.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas, se discuten en mayor detalle en la sección Advertencias y Precauciones:

- Toxicidades Cardíacas
- Falla Renal Aguda
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis Venosa
- Reacciones a la Infusión
- Hemorragia y Trombocitopenia
- Toxicidad Hepática y Falla Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
- Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para el trasplante recién diagnosticados

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones de amplia variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia de seguridad con KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de KYPROLIS 20/56 mg/m² dos veces por semana en combinación con daratumumab y dexametasona (KDd) se evaluó en un ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado (CANDOR). Además, se evaluó la seguridad de KYPROLIS 20/70 mg/m² una vez por semana en combinación con daratumumab en un ensayo abierto no aleatorizado de múltiples cohortes (EQUULEUS).

CANDOR evaluó a pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los pacientes recibieron tratamiento durante una media de 70 semanas en el brazo KDd y 40 semanas en el brazo Kd.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier tratamiento de estudio aparecieron en 30/308 (10%) pacientes en el brazo KDd en comparación con 8/153 (5%) pacientes en el brazo Kd. La causa de muerte más frecuente que ocurrió en los pacientes (%) en los dos brazos (KDd versus Kd) fue por infecciones 14 (5%) versus 4 (3%). Se reportaron reacciones adversas serias en el 56% de los pacientes del brazo KDd y en el 46% de los pacientes del brazo Kd. Las reacciones adversas serias más comunes reportadas en el brazo KDd en comparación con el brazo Kd fueron anemia (2% versus 1%), diarrea (2% versus 0%), pirexia (4% versus 2%), neumonía (12% versus 9%), influenza (4% versus 1%), sepsis (4% versus 1%) y bronquitis (2% versus 0%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 ocurrieron en el 82% de los pacientes en el brazo KDd, en comparación con el 74% en el brazo Kd. Los eventos adversos de grado ≥ 3 más frecuentemente reportados (que ocurrieron en el $\geq 10\%$ de los sujetos en cualquiera de los brazos de tratamiento [KDd, Kd]) incluyeron trombocitopenia (24%, 16%), hipertensión (18%, 13,1%), anemia (17%, 14%) y neumonía (13%, 9%).

Tabla 10: Resumen de la incidencia de eventos adversos surgidos durante el tratamiento en los sujetos (en la población de seguridad de los brazos Kd y KDd)

	Kd (N = 153) n (%)	KDd (N = 308) n (%)
Todos los eventos adversos surgidos durante el tratamiento	147 (96,1)	306 (99,4)
Grado ≥ 3	113 (73,9)	253 (82,1)
Eventos adversos serios	70 (45,8)	173 (56,2)
Eventos adversos fatales	8 (5,2)	30 (9,7)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona

Los eventos adversos surgidos durante el tratamiento se definen como cualquier evento adverso que se produzca después de la administración de la primera dosis y dentro de los

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



30 días siguientes a la última dosis de cualquier producto en investigación. Los eventos adversos se codificaron usando MedDRA (versión 22,0) y se clasificaron usando NCI-CTCAE (versión 4,03).

En los pacientes que recibieron tratamiento de estudio en el brazo KDd, comparado con el brazo Kd, el 47% versus 50% tenían 65 años o más y el 9% versus 14% tenían 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios en el brazo KDd en comparación con el brazo Kd fue de 53% versus 40% en pacientes < 65 años de edad, 61% versus 50% en pacientes de 65 a 74 años de edad, y 57% versus 55% en pacientes \geq de 75 años de edad.

La interrupción de cualquier tratamiento de estudio debido a cualquier reacción adversa ocurrió en el 22% de los pacientes en el brazo KDd versus 25% en el brazo Kd. Las reacciones más frecuentes que condujeron a la interrupción fueron la insuficiencia cardíaca (n = 6, 2%) y la fatiga (n = 6, 2%) en el brazo KDd y la insuficiencia cardíaca (n = 3, 2%), la hipertensión (n = 3, 2%) y la falla renal aguda (n = 3, 2%) en el brazo Kd. La interrupción debido al tratamiento con KYPROLIS ocurrió en el 21% de los pacientes en el brazo KDd versus 21,6% en el brazo Kd. Las reacciones más frecuentes que condujeron a la interrupción fueron la insuficiencia cardíaca (n = 6, 2%) y la fatiga (n = 6, 2%) en el brazo KDd y la insuficiencia cardíaca (n = 3, 2%), la hipertensión (n = 3, 2%) y la falla renal aguda (n = 3, 2%) en el brazo Kd. La interrupción debida al tratamiento con daratumumab se produjo en el 9% de los pacientes del brazo KDd. La reacción más frecuente que llevó a la interrupción fue la neumonía (n = 4, 1%).

Las reacciones adversas que aparecieron a una tasa del 10% o más en el brazo KDd y en el brazo Kd se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Reacciones adversas más comunes (\geq 10% en el brazo KDd o Kd) (Esquema de 20/56 mg/m² en combinación con daratumumab y dexametasona)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KDd (N = 308) n (%)		Brazo Kd (N = 153) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^a	115 (37)	76 (25)	46 (30)	25 (16)
Anemia ^b	101 (33)	51 (17)	48 (31)	22 (14)
Neutropenia ^c	45 (15)	28 (9)	15 (10)	9 (6)
Trastorno gastrointestinal				
Diarrea	97 (32)	12 (4)	22 (14)	1 (1)
Náuseas	56 (18)	0 (0)	20 (13)	1 (1)
Vómito	37 (12)	0 (0)	13 (9)	0 (0)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración				
Fatiga	75 (24)	24 (8)	28 (18)	7 (5)
Pirexia	60 (20)	6 (2)	23 (15)	1 (1)
Edema periférico	33 (11)	0 (0)	14 (9)	1 (1)
Astenia	30 (10)	9 (3)	17 (11)	5 (3)
Infecciones e Infestaciones				
Infección de las vías respiratorias ^d	124 (40)	22 (7)	45 (30)	5 (3)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KDd (N = 308) n (%)		Brazo Kd (N = 153) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Neumonía	55 (18)	41 (13)	19 (12)	13 (9)
Bronquitis	52 (17)	8 (3)	18 (12)	2 (1)
Influenza	34 (11)	11 (4)	10 (7)	1 (1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	50 (16)	6 (2)	15 (10)	2 (1)
Espasmos musculares	36 (12)	2 (1)	18 (12)	2 (1)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^e	45 (15)	0 (0)	7 (5)	0 (0)
Cefalea	41 (13)	2 (1)	18 (12)	1 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	55 (18)	12 (4)	17 (11)	3 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^f	69 (22)	12 (4)	36 (24)	4 (3)
Tos ^g	63 (21)	0 (0)	32 (21)	0 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^h	94 (31)	54 (18)	43 (28)	21 (14)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona

^a "Trombocitopenia" incluye el PT disminuido de recuento de plaquetas y el PT de trombocitopenia.

^b "Anemia" incluye el PT de anemia, PT disminuido del hematocrito y disminución del PT de hemoglobina.

^c "Neutropenia" incluye disminución del PT del recuento de neutrófilos y PT de neutropenia.

^d 'Infección de las vías respiratorias' incluye PT de infección de las vías respiratorias, PT de infección de las vías respiratorias inferiores, PT de infección de las vías respiratorias superiores y PT de infección viral de las vías respiratorias superiores.

^e 'Neuropatía periférica' incluye el PT de la neuropatía sensorial periférica y PT de la neuropatía periférica.

^f "Disnea" incluye PT de disnea y PT de la disnea de esfuerzo.

^g 'Tos' incluye PT de la tos productiva, y PT de tos.

^h "Hipertensión" incluye PT de la hipertensión, y PT de la crisis hipertensiva.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosis de carfilzomib fueron 41% en el brazo KDd comparado con el 28% en el brazo Kd. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosis de daratumumab fueron del 18% en el brazo KDd.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de la primera dosis de carfilzomib fueron del 13% en el brazo KDd, en comparación con el 1% en el brazo Kd. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosis de daratumumab fueron del 12% en el brazo KDd.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfoma, púrpura trombótica trombocitopénica
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: sordera, tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: dolor en el pecho, escalofríos, enfermedad similar a la influenza, reacciones en el lugar de la infusión, malestar, dolor
- Trastornos hepato biliares: colestasis, hiperbilirrubinemia
- Infecciones e infestaciones: colitis por clostridium difficile, gastroenteritis, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario, infección viral.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareos, hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesias, síndrome de encefalopatía reversible posterior.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, eventos embólicos y trombóticos, venosos, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
- Trastornos vasculares: eventos embólicos y trombóticos, venosos, rubor, hipotensión

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La Tabla 12 describe las alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3 - 4 reportadas a una tasa de $\geq 10\%$ en los brazos KDd para pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 12: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3-4 ($\geq 10\%$ en los brazos KDd o Kd) en un esquema de 20/56 mg/m² en combinación con daratumumab y dexametasona



Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KDd (N = 308) n (%)	Kd (N = 153) n (%)
Disminución de hemoglobina	28 (9)	20 (13)
Disminución de linfocitos	177 (58)	56 (37)
Disminución de neutrófilos	31 (10)	13 (9)
Disminución de plaquetas	59 (19)	16 (11)
Disminución de leucocitos	58 (19)	14 (9)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona

Cuando KYPROLIS se administra en combinación con daratumumab, consulte la información de prescripción de daratumumab para obtener información adicional sobre los riesgos que se aplican al uso de la combinación.

EQUULEUS evaluó a pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios al tratamiento. El tratamiento del estudio se describe en. Los pacientes recibieron tratamiento por una duración media de 19,8 meses.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días siguientes a la última dosis de cualquier tratamiento de estudio se produjeron en 3/85 (4%) pacientes, quienes murieron por deterioro de la salud física general, falla orgánica múltiple secundaria a la aspergilosis pulmonar y progresión de la enfermedad. Se notificaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron la neumonía (5%), la infección de las vías respiratorias superiores (5%), la influenza (4%), el carcinoma de células basales (5%), el deterioro de la salud física general (4%) y la hipercalcemia (4%). En los pacientes que recibieron tratamiento en estudio, el 58% tenían 65 años o más y el 9% tenían 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 36% en los pacientes < 65 años de edad, del 59% en los pacientes de 65 a 74 años de edad y del 50% en los pacientes ≥ de 75 años de edad.

La interrupción de cualquier tratamiento de estudio debido a cualquier reacción adversa ocurrió en el 22% de los pacientes. La reacción más frecuente que llevó a la interrupción fue la astenia (n = 2, 2%). La interrupción debido al tratamiento con KYPROLIS se produjo en el 19% de los pacientes. La reacción más común que llevó a la interrupción fue la astenia (n = 2, 2%). La reacción más común que llevó a la interrupción fue la astenia (n = 2 (2%)). La interrupción debido al tratamiento con daratumumab se produjo en el 8% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se produjeron a una tasa del 10% o más se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: Reacciones adversas más comunes (≥ 10% en el brazo KDd) (esquema de 20/70 mg/m² en combinación con daratumumab y dexametasona)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	KDd (N = 85) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ^a	58 (68)	27 (32)
Anemia ^b	44 (52)	18 (21)
Neutropenia ^c	26 (31)	18 (21)
Linfopenia ^d	25 (29)	21 (25)
Trastorno gastrointestinal		
Náuseas	36 (42)	1 (1)
Vómito	34 (40)	1 (1)
Diarrea	32 (38)	2 (2)
Estreñimiento	14 (17)	0 (0)
Dolor abdominal ^e	10 (12)	1 (1)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Astenia	36 (42)	13 (15)
Pirexia	31 (37)	1 (1)
Fatiga	14 (17)	3 (4)
Edema periférico	12 (14)	0 (0)
Infecciones e Infestaciones		
Infección de las vías respiratorias ^f	45 (53)	3 (4)
Bronquitis	16 (19)	0 (0)
Nasofaringitis	15 (18)	0 (0)
Influenza	14 (17)	3 (4)
Gastroenteritis	12 (14)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	21 (25)	0 (0)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	KDd (N = 85) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3
Espasmos musculares	12 (14)	0 (0)
Dolor torácico musculoesquelético	10 (12)	0 (0)
Mialgia	10 (12)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	23 (27)	1 (1)
Neuropatía periférica ^g	12 (14)	0 (0)
Mareo	9 (11)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	28 (33)	4 (5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea ^h	31 (37)	3 (4)
Tos ⁱ	28 (33)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Hipertensión ^j	28 (33)	17 (20)
Eventos embólicos y trombóticos, venosos ^k	9 (11)	2 (2)

K = carfilzomib, D = daratumumab, d = dexametasona

^a 'Trombocitopenia' incluye el PT disminuido del recuento de plaquetas y el PT de trombocitopenia.

^b 'Anemia' incluye el PT de anemia, el PT disminuido del hematocrito y el PT disminuido de la hemoglobina.

^c 'Neutropenia' incluye el PT disminuido del recuento de neutrófilos y el PT de neutropenia.

^d 'Linfopenia' incluye el PT disminuido del recuento de linfocitos y el PT de linfopenia.

^e 'Dolor abdominal' incluye el PT de dolor abdominal y PT de dolor abdominal superior.

^f 'Infección de las vías respiratorias' incluye el PT de infección de las vías respiratorias, infección de las vías respiratorias inferiores, el PT de infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores.

^g 'Neuropatía periférica' incluye el PT de neuropatía sensorial periférica y PT de neuropatía periférica.

^h 'Disnea' incluye el PT de disnea y el PT de la disnea de esfuerzo.

ⁱ 'Tos' incluye el PT de tos productiva y PT de tos.

^j 'Hipertensión' incluye PT de hipertensión y PT de crisis hipertensiva.

^k 'Eventos embólicos y trombóticos, venosos' incluye tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, tromboembolia venosa de extremidades, síndrome posttrombótico, tromboembolia venosa.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosis de carfilzomib fueron del 53%. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosis de daratumumab fueron del 19%.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de la primera dosis de carfilzomib fueron del 11%. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente de la primera dosis de daratumumab fueron del 9%.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, microangiopatía trombótica
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas
- Trastornos gastrointestinales: dispepsia, dolor dental
- Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: dolor de pecho, escalofríos, enfermedad similar a la influenza, malestar, síndrome de disfunción multiorgánico, dolor
- Trastornos hepato biliares: hiperbilirrubinemia
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad a los medicamentos
- Infecciones e infestaciones: colitis por clostridium difficile, neumonía, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipopotasiemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, parestesia
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, disfunción renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, eventos embólicos y trombóticos, venosos, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, hipertensión pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
- Trastornos vasculares: rubor, hipotensión.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La Tabla 14 describe las Alteraciones de los exámenes de laboratorio grados 3 – 4 reportadas a una tasa de $\geq 10\%$ para los pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 14: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3-4 ($\geq 10\%$ en el brazo KDd) (Esquema de 20/70 mg/m² en combinación con daratumumab y dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KDd (N = 85) n (%)
Disminución de hemoglobina	16 (19)
Disminución de linfocitos	51 (60)
Disminución de neutrófilos	19 (22)
Disminución de plaquetas	28 (33)
Disminución de leucocitos	25 (29)

K= KYPROLIS, D=daratumumab y d=dexametasona

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consulte la información completa sobre la prescripción de daratumumab para obtener más información sobre la experiencia en términos de la seguridad de KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona.

Experiencia de seguridad con KYPROLIS como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de KYPROLIS como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en un estudio abierto, aleatorizado, en pacientes con mieloma múltiple en recaída. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en Estudios Clínicos. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 22 ciclos en el brazo KRd y de 14 ciclos en el brazo Rd. Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd ocurrieron en 45/392 (12%) pacientes comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia con Rd. Las causas más comunes de muerte de pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyeron infección 12 (3%) versus 11 (3%), eventos cardíacos 10 (3%) versus 9 (2%), y otros eventos adversos 23 (6%) versus 22 (6%). En el brazo KRd, 65% de los pacientes reportaron eventos adversos serios, frente a 57% de los pacientes en el brazo Rd. Los eventos adversos serios más frecuentemente reportados en el brazo KRd, comparado con el brazo Rd fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), pirexia (4% versus 3%) y embolia pulmonar (3% versus 2%). En los pacientes tratados con KYPROLIS, el 47% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 57% en pacientes < 65 años, 73% en pacientes de 65 a 74 años y 81% en pacientes \geq 75 años.

En el brazo KRd se interrumpió el tratamiento debido a cualquier evento adverso en 33% de los pacientes, versus 30% en el brazo Rd. Los eventos adversos que conllevaron a la suspensión del tratamiento con KYPROLIS ocurrieron en el 12% de los pacientes y los eventos más frecuentes incluyeron neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 7% en el brazo KRd versus 4% en el brazo Rd.

Eventos adversos comunes (\geq 10%)

En la Tabla 15 se presentan los eventos adversos que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor durante los primeros 12 ciclos de terapia en el brazo KRd.

Tabla 15: Eventos adversos más comunes (\geq 10% en el brazo KRd) que ocurrieron durante los ciclos 1–12 (régimen de 20/27 mg/m² en combinación con lenalidomida y dexametasona)

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KRd (N = 392) n (%)		Brazo Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náuseas	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio Superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección viral del tracto respiratorio superior	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipopotasemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiper glucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KRd (N = 392) n (%)		Brazo Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatías periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos vasculares				
Eventos embólicos y trombóticos Venosos ^e	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

^a Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.

^b Neuropatías Periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Eventos embólicos y trombóticos incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, extremidad con trombosis venosa, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.

^f Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

En el brazo KRd 274 pacientes (70%) recibieron tratamiento después del Ciclo 12. No existieron nuevos EAs clínicamente relevantes que aparecieran en ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 10%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, linfopenia
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, derrame pericárdico
- Trastornos del oído y del laberinto: hipoacusia, tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: escalofríos, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
- Infecciones e infestaciones: colitis por Clostridium difficile, influenza, infección pulmonar, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirios
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron durante los Ciclos 1-12 con una diferencia significativa ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipopotasemia e hipofosfatemia.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

En la Tabla 16 se describen las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa de $\geq 10\%$ en el brazo KRd, en pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 16: Alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 ($\geq 10\%$ en el brazo KRd) en los Ciclos 1-12 (régimen de 20/27 mg/m² en combinación con lenalidomida y dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	152 (39)	141 (36)
Disminución de fósforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	97 (25)	71 (18)
Disminución de hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Aumento de glucosa	53 (14)	30 (8)
Disminución de potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

Experiencia de seguridad con KYPROLIS en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de KYPROLIS en combinación con dexametasona se evaluó en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.)

ENDEAVOR evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en Estudios Clínicos. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 48 semanas en el brazo Kd dos veces por semana de 20/56 mg/m² y 27 semanas en el brazo Vd.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Kd ocurrieron en 32/463 (7%) de los pacientes comparado con 21/456 (5%) de los pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Vd. Las causas de muerte en los pacientes (%) de los dos brazos (Kd versus Vd) incluyeron eventos cardíacos 4 (1%) versus 5 (1%), infecciones 8 (2%) versus 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) versus 4 (1%), pulmonares 3 (1%) versus 2 (< 1%), renales 1 (< 1%) versus 0 (0%) y otros eventos adversos 9 (2%)

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



versus 2 (< 1%). Se reportaron eventos adversos serios en 59% de los pacientes en el brazo Kd y 40% de los pacientes en el brazo Vd. En ambos brazos de tratamiento, la neumonía fue el evento adverso serio más frecuentemente reportado (8% versus 9%). En los pacientes tratados con KYPROLIS, el 52% tenía 65 años o más y el 17% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 54% en pacientes <65 años, 60% en pacientes de 65 a 74 años y 69% en pacientes \geq 75 años. La interrupción debido a cualquier evento adverso ocurrió en el 29% del brazo Kd versus 26% en el brazo Vd. El evento que más frecuentemente conllevó a la interrupción fue la insuficiencia cardíaca en el brazo Kd (n = 8, 2%) y neuropatía periférica en el brazo Vd (n = 22, 5%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 11% en el brazo Kd versus el 3% en el brazo Vd.

Reacciones adversas frecuentes (\geq 10%)

Los eventos adversos en los primeros 6 meses de terapia que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor en el brazo Kd se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17: Eventos adversos más frecuentemente reportados (\geq 10% en el brazo Kd) que ocurrieron en los meses 1-6 (régimen de 20/56 mg/m² en combinación con Dexametasona)

Reacciones adversas por sistema corporal	Kd (N = 463) n(%)		Vd (N = 456) n(%)	
	Cualquier Grado	\geq Grado 3	Cualquier Grado	\geq Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	127 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náuseas	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Estreñimiento	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)



Reacciones adversas por sistema corporal	Kd (N = 463) n(%)		Vd (N = 456) n(%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^{b,c}	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = borteomib y dexametasona.

^a Trombocitopenia incluye disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^b Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

^c Ver *Estudios Clínicos (12.2)*.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica > Grado 2 en el brazo con Kd fue 7% (IC 95%: 5, 9) versus 35% (IC de 95%: 31; 39) en el brazo de Vd.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia de < 10%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, infarto del miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (incluyendo inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor
- Trastornos hepato biliares: colestasia, falla hepática, hiperbilirrubinemia
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad al medicamento
- Infecciones e infestaciones: bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, sepsis, infección en el tracto urinario, infección viral
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: síndrome de distrés respiratorio agudo, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La Tabla 18 describe las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3-4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en el brazo Kd.

Tabla 18: Alteraciones de los exámenes de laboratorio ($\geq 10\%$) Grado 3-4 en los meses 1-6 (régimen 20/56 mg/m² en combinación con dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	249 (54)	180 (39)
Ácido úrico incrementado	244 (53)	198 (43)
Disminución de hemoglobina	79 (17)	68 (15)
Disminución de plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución de fósforo	74 (16)	61 (13)
Disminución de la depuración de creatinina ^a	65 (14)	49 (11)
Aumento del potasio	55 (12)	21 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona.

^a Calculado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

A.R.R.O.W. evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana y 29,1 semanas en el brazo Kd de 20/27 mg/m² de dos veces por semana de A.R.R.O.W. El perfil de seguridad para el régimen de Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana fue similar al régimen de Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Las muertes debidas a reacciones adversas en los 30 días siguientes al último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) pacientes en el brazo Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas mortales más frecuentes que se presentaron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana versus Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana) fueron sepsis 2 (<1%) versus 2 (<1%), choque séptico 2 (<1%) versus 1 (<1%) e infección 2 (<1%) versus 0 (0%). Se notificaron reacciones adversas serias en el 43% de los pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes en el brazo de Kd de 20/27 mg/m². En ambos brazos de tratamiento, la neumonía fue la reacción adversa seria informada con mayor frecuencia (8% versus 7%). En los pacientes tratados con Kd de 20/70 mg/m² una vez a la semana, el 57% tenía 65 años o más y el 19% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 37% en pacientes < 65 años, 50% en pacientes de 65



a 74 años y 44% en pacientes ≥ 75 años. La interrupción debida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 13% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² versus 12% en el brazo Kd de 20/27 mg/m². La reacción más común que llevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 3,8% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana versus el 5,1% en el brazo Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Reacciones adversas comunes ($\geq 10\%$)

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10% o más en cualquiera de los brazos Kd se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19: Reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$ en cualquiera de los brazos Kd)

Reacciones adversas por sistema corporal	Kd de 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	\geq Grado 3	Cualquier grado	\geq Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia ^a	64 (27)	42 (18)	76 (32)	42 (18)
Trombocitopenia ^b	53 (22)	26 (11)	41 (17)	27 (12)
Neutropenia ^c	30 (13)	21 (9)	27 (12)	17 (7)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	44 (19)	2 (1)	47 (20)	3 (1)
Náuseas	34 (14)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Pirexia	55 (23)	2 (1)	38 (16)	4 (2)
Fatiga	48 (20)	11 (5)	47 (20)	5 (2)
Astenia	24 (10)	3 (1)	25 (11)	2 (1)
Edema periférico	18 (8)	0 (0)	25 (11)	2 (1)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio ^d	70 (29)	7 (3)	79 (34)	7 (3)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	Kd de 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Neumonía	28 (12)	24 (10)	20 (9)	16 (7)
Bronquitis	27 (11)	2 (1)	25 (11)	5 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	28 (12)	2 (1)	28 (12)	4 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	25 (11)	1 (< 1)	23 (10)	1 (< 1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	35 (15)	2 (1)	47 (20)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^e	37 (16)	2 (1)	31 (13)	0 (0)
Disnea ^f	28 (12)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21)	13 (6)	48 (20)	12 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona

^a Anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.

^b Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^c Neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia.

^d Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^g Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia de < 10%

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, dolor de muelas, vómito
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (que incluye inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor
- Trastornos hepato biliares: colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia
- Infecciones e infestaciones: colitis por Clostridium difficile, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario, infección viral
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: espasmos musculares, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareos, parestesia, neuropatía periférica
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio
- Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea.
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, enrojecimiento, hipotensión.

Experiencia de seguridad en pacientes con mieloma múltiple que recibieron KYPROLIS en monoterapia

La seguridad de KYPROLIS se evaluó en estudios clínicos en los que se administró KYPROLIS en monoterapia a 598 pacientes con mieloma en recaída y/o refractario, iniciando con una dosis de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1 y aumentando a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1 o el Día 1 del Ciclo 2. La premedicación con dexametasona 4 mg fue requerida antes de cada dosis del Ciclo 1, y fue opcional para los ciclos posteriores. La mediana de la edad de los pacientes fue 64 años (rango de 32–87). Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango de 1-20) regímenes previos. De los pacientes, el 57% aproximadamente eran hombres. La mediana del número de ciclos iniciados fue 4 (rango de 1–35).

Se reportaron reacciones adversas serias, en el 50% de los pacientes del conjunto de estudios con KYPROLIS en monoterapia (n = 598). Las reacciones adversas serias más comunes fueron neumonía (8%), falla renal aguda (5%), progresión de la enfermedad (4%), pirexia (3%), hipercalcemia (3%), falla cardíaca congestiva (3%), mieloma múltiple (3%), anemia (2%) y disnea (2%). En pacientes que recibieron KYPROLIS, el 49% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue de 44% en los pacientes < 65 años, 55% en pacientes entre 65 y 74 años y 56% en pacientes ≥ 75 años.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días de la última dosis de KYPROLIS ocurrió en 30/598 (5%) de los pacientes que recibieron KYPROLIS como monoterapia. Estos eventos adversos se relacionaron con trastornos cardíacos en 10 pacientes (2%), infecciones en 8 pacientes (1%), trastornos renales en 4 pacientes (< 1%) y otros eventos adversos en 8 pacientes (1%). En un ensayo aleatorizado que comparaba KYPROLIS en monoterapia versus corticoesteroides con opción a ciclofosfamida por vía oral para pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, la mortalidad fue mayor entre los pacientes que recibieron KYPROLIS comparado con el brazo control en el subgrupo de 48 pacientes de ≥ 75 años de edad.

La causa más común de interrupción debido a eventos adversos fue la falla renal aguda (2%). Los eventos adversos comunes que ocurrieron a una tasa de 20% o superior con KYPROLIS en monoterapia se presentan en la Tabla 20.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 20: Reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) con KYPROLIS en monoterapia.

Reacciones Adversas	20/27 mg/m ² por infusión de 2 a 10 minutos (N = 598)	
	Cualquier Grado n (%)	Grado 3 - 5 n (%)
Fatiga	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	202 (34)	21 (4)
Pirexia	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	220 (37)	152 (25)
Náuseas	211 (35)	7 (1)
Anemia	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	90 (15)	22 (4)
Escalofríos	73 (12)	1 (< 1)
Cefalea	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	134 (22)	2 (< 1)
Vómito	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	85 (14)	73 (12)
Insomnio	75 (13)	0
Mareo	64 (11)	5 (1)
Diarrea	160 (27)	8 (1)
Aumento de creatinina en sangre	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	118 (20)	1 (< 1)
Dolor de espalda	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	112 (19)	15 (3)
Disminución del apetito	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	62 (10)	2 (< 1)
Dolor torácico	20 (3)	1 (< 1)

^a Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^b Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 20%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia
- Trastornos cardiacos: paro cardiaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: astenia, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
- Trastornos hepato biliares: falla hepática
- Infecciones e infestaciones: bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético en el pecho, mialgia, dolor en las extremidades
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash
- Trastornos vasculares: eventos tromboembólicos, venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron a una incidencia > 1% incluyeron neutropenia febril, paro cardíaco, falla cardíaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal, edema pulmonar e hipotensión.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

En la Tabla 21 se describen las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa > 10% en pacientes que recibieron KYPROLIS en monoterapia.

Tabla 21: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3–4 (> 10%) (en monoterapia)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KYPROLIS 20/27 mg/m² (N = 598) n (%)
Disminución de plaquetas	184 (31)
Disminución de linfocitos	151 (25)
Disminución de hemoglobina	132 (22)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	71 (12)
Disminución de sodio	69 (12)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	67 (11)

Experiencia posmercado

Las siguientes reacciones adversas se reportaron en la experiencia posmercado con KYPROLIS.

Debido que estas reacciones se reportan de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: cardiomiopatía, síndrome hemolítico urémico (SHU), perforación gastrointestinal, pericarditis, edema laríngeo, coriorretinitis causada por citomegalovirus, obstrucción intestinal y pancreatitis aguda.



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado en el Acta 14 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.4.2.3. Se recomendó la aprobación de la evaluación farmacológica de la asociación carfilzomib + daratumumab + dexametasona en la indicación pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado de:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación / grupo etario:

Precauciones de administración

Control de la hidratación, líquidos y electrolitos

Se requiere hidratación adecuada antes de administrar las dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye líquidos orales (30 mL por kg al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y líquidos intravenosos (250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el Ciclo 1). En caso de ser necesario, administrar de 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos adicionales, luego de la administración de KYPROLIS. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa a necesidad, en ciclos posteriores. Monitorizar a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales del paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla [ver Advertencias y Precauciones.

Durante el tratamiento con KYPROLIS, monitorizar los niveles de potasio en suero de forma regular.

Premedicaciones

En monoterapia, pre medicar con 4 mg de dexametasona o con la dosis recomendada de dexametasona en el caso de terapia combinada vía oral o intravenosa al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas, antes de todas las dosis de KYPROLIS durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Reiniciar la premedicación con dexametasona si estos síntomas ocurren durante ciclos posteriores.

Administración

KYPROLIS se puede administrar en una bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL de Dextrosa USP al 5% para inyección. Administrar como infusión intravenosa durante 10 o 30 minutos, dependiendo del régimen de dosis de KYPROLIS. No se debe administrar en bolo. Lavar la línea de administración intravenosa con solución salina o con dextrosa al 5% para inyección USP, inmediatamente antes y después de la administración de KYPROLIS. No mezclar KYPROLIS ni administrarlo como infusión con otros medicamentos.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cálculo de la Dosis

Calcular la dosis de KYPROLIS usando el área de superficie corporal (ASC) del paciente en la línea base. Los pacientes con un ASC superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en el ASC de 2,2 m².

Tromboprofilaxis

Se recomienda realizar tromboprofilaxis en el caso de pacientes tratados con KYPROLIS en combinación con dexametasona o con lenalidomida y dexametasona. El régimen de tromboprofilaxis debe establecerse con base en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Profilaxis para la infección

Considerar la profilaxis antiviral para pacientes bajo tratamiento con KYPROLIS para reducir el riesgo de reactivación del herpes zoster.

Pacientes en hemodiálisis

Administrar KYPROLIS después del procedimiento de hemodiálisis.

Dosis recomendada

KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona

En el caso del esquema combinado con daratumumab y dexametasona, administre KYPROLIS por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana en una infusión de 30 minutos, como se describe en las Tablas 1 y 2 que figuran más adelante.

Una vez a la semana un esquema de 20/70 mg/m² en una infusión de 30 minutos

KYPROLIS se administra por vía intravenosa en una infusión de 30 minutos cada semana durante tres semanas, seguida de un período de descanso de 13 días, como se muestra en la Tabla 1. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Administre KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² en el ciclo 1 el día 1. Si se tolera, aumente la dosis a 70 mg/m² en el día 8 del ciclo 1 y de ahí en adelante.

Dexametasona se administra por vía oral o intravenosa en una dosis de 20 mg en los ciclos 1 y 2 los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. En los ciclos 3-6, se toma una dosis de dexametasona de 20 mg los días 1, 2, 15 y 16 y una dosis de 40 mg el día 8 y 22. En los ciclos 7 y siguientes, se toma una dosis de dexametasona de 20 mg los días 1 y 2 y una dosis de 40 mg los días 8, 15 y 22. Para los pacientes mayores de 75 años, se administran 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS.

Daratumumab se administra por vía intravenosa en una dosis de 16 mg/kg de peso corporal real; en el ciclo 1 se divide la dosis para administrar 8 mg/kg en el día 1 y 8 mg/kg en el día 2. Administre 16 mg/kg una vez por semana los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2, luego cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos 3 a 6) y luego cada 4 semanas durante los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: KYPROLIS una vez a la semana (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con daratumumab y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Para pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento puede continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable. Consulte la Información Para Prescribir de dexametasona y daratumumab para obtener más información sobre estos productos.

Esquema de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante una infusión de 30 minutos

KYPROLIS se administra por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas seguidas de un período de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 2. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administre KYPROLIS en una dosis inicial de 20 mg/m² en el ciclo 1 los días 1 y 2. Si se tolera, aumente la dosis a 56 mg/m² en el día 8 del ciclo 1 y de ahí en adelante.

Se administra una dosis de dexametasona de 20 mg por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa el día 22 de cada ciclo de 28 días. Administre dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS.

Daratumumab se administra por vía intravenosa en una dosis de 16 mg/kg de peso corporal real; en el ciclo 1 se divide la dosis para administrar 8 mg/kg en el día 1 y 8 mg/kg en el día 2. Se administran 16 mg/kg una vez por semana los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2, luego cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos 3 a 6) y luego cada 4 semanas durante los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

Tabla 2: KYPROLIS dos veces a la semana (infusión de 30 minutos) en combinación con daratumumab y dexametasona

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Para pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento puede continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable [ver dosis recomendada (2.a)]. Consulte la información para la prescripción de dexametasona y daratumumab para obtener más información sobre estos productos.

KYPROLIS en Combinación con Dexametasona

Para el régimen de combinación con dexametasona sola, administrar KYPROLIS por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana como una infusión de 30 minutos como se describe en las Tablas 3 y 4 a continuación.

Régimen una vez a la semana 20/70 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

KYPROLIS se administra vía intravenosa como una infusión durante 30 minutos, una vez a la semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 13 días, como se muestra en la Tabla 3.

Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar la dosis a 70 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Se toman 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los Días 1, 8 y 15 de todos los ciclos y el Día 22 de los Ciclos 1 a 9. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de KYPROLIS.

Tabla 3: KYPROLIS una vez a la semana (infusión de 30 minutos) en combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 2 al 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 10 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.

Régimen dos veces a la semana 20/56 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

KYPROLIS se administra vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 4. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Dexametasona 20 mg se administra vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de cada ciclo de 28 días. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de administrar KYPROLIS.

Tabla 4: KYPROLIS dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consulte la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.

KYPROLIS en Combinación con Lenalidomida, y Dexametasona

Para el régimen de terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, administrar KYPROLIS por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 5. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de KYPROLIS los Días 8 y 9. Interrumpir KYPROLIS después del Ciclo 18. En los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y en los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 5: KYPROLIS dos veces por semana (infusión de 10 minutos) en combinación con lenalidomida y dexametasona

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 2 al 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-

^a KYPROLIS se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable [ver Dosis y Administración (2.3)]. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios con el uso de estos agentes, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

KYPROLIS en Monoterapia

En monoterapia, administrar KYPROLIS por vía intravenosa dos veces por semana como infusión de 10 minutos como se describe a continuación.

Administrar KYPROLIS en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Infusión de 10 Minutos de 20/27 mg/m² dos veces por semana

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. La dosis inicial de KYPROLIS recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de los Días 8 y 9 de KYPROLIS (ver Tabla 6). Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

Tabla 6: KYPROLIS en monoterapia 20/27 mg/m² dos veces por semana (infusión de 10 minutos)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a Para cada dosis de KYPROLIS del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona.

Modificaciones de dosis basadas en toxicidades

Modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis para KYPROLIS se presentan en la Tabla 7. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 8. Para las recomendaciones de dosis, consultar la Información para Prescribir de lenalidomida, daratumumab y dexametasona, respectivamente.

Tabla 7: Modificaciones de dosis por toxicidad durante el tratamiento con KYPROLIS



Toxicidad hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> RAN $< 0,5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a $\geq 0,5 \times 10^9/L$, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril RAN $< 0,5 \times 10^9/L$ y temperatura oral $> 38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de $> 38,0^\circ C$ durante 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis
<ul style="list-style-type: none"> Plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ o evidencia de hemorragia con trombocitopenia [ver <i>Advertencias y Precauciones (5)</i>] 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a $\geq 10 \times 10^9/L$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para disminuciones posteriores a $< 10 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a
Toxicidad renal	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica $\geq 2 \times$ línea base, o Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a $\leq 50\%$ de la línea base, o si se requiere hemodiálisis [ver <i>Advertencias y Precauciones (5)</i>] 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis y continuar monitorizando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> Si se atribuye a KYPROLIS, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; inicie a nivel 1 de reducción de dosis^a Si no se atribuye a KYPROLIS, se puede reiniciar la administración de la dosis a discreción del médico Para pacientes en hemodiálisis que están recibiendo KYPROLIS, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodiálisis
Otras toxicidades no hematológicas	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Todas las demás toxicidades severas o potencialmente mortales^b no hematológicas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal Considere reiniciar el siguiente esquema de tratamiento a nivel 1 de reducción de dosis^a

RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

^a Ver Tabla 8 para reducciones del nivel de dosis.

^b Grado 3 y 4 según CTCAE.

Tabla 8: Reducciones del nivel de dosis por toxicidad con KYPROLIS

Régimen	Dosis	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Tercera reducción de dosis
KYPROLIS y Dexametasona; KYPROLIS, Daratumumab y dexametasona (una vez por semana)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ^{2a}
KYPROLIS y Dexametasona; KYPROLIS, Daratumumab y dexametasona (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona, o monoterapia (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-

Nota: El tiempo de infusión permanece igual durante la(s) reducción(es) de dosis.

^a Si la toxicidad persiste, suspenda el tratamiento con KYPROLIS.

Modificaciones de la dosis para utilización en falla hepática

En pacientes con falla hepática leve o moderada, reducir la dosis de KYPROLIS en 25%. No pueden darse recomendaciones de dosificación en pacientes con falla hepática severa.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis en pacientes con enfermedad renal terminal

En pacientes con enfermedad renal terminal que están recibiendo hemodiálisis, administrar KYPROLIS después del procedimiento de hemodiálisis.

Nuevas precauciones o advertencias:

Toxicidades cardiacas

Luego de la aplicación de KYPROLIS, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardiaca preexistente (p. ej., falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con KYPROLIS, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con KYPROLIS. Han ocurrido muertes por paro cardiaco dentro de un periodo de un día de la administración de KYPROLIS. En ensayos aleatorizados, abiertos, multicéntricos en terapias de combinación, la incidencia de eventos de falla cardiaca fue 8%.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca o isquemia cardiaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardiaca. Suspender KYPROLIS en caso de eventos adversos cardiacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de KYPROLIS con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardiaca. En pacientes con falla cardiaca en la línea base o en riesgo de falla cardiaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardiaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. El riesgo de falla cardíaca también aumenta en pacientes asiáticos.

Los pacientes con falla cardiaca Clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardiacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo el control de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con KYPROLIS y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos de estos eventos han sido mortales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 9% de los pacientes tratados con KYPROLIS.

Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron KYPROLIS en monoterapia. El riesgo de falla renal mortal fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Cockcroft-Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de SLT, incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron KYPROLIS.

Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de KYPROLIS en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario.

Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de KYPROLIS hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y falla respiratoria aguda se han producido en aproximadamente el 2% de los pacientes que reciben KYPROLIS. Además enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir KYPROLIS.

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 2% de los pacientes tratados con KYPROLIS siendo Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender KYPROLIS en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

Se reportó disnea en 25% de los pacientes tratados con KYPROLIS, siendo Grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender KYPROLIS en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con KYPROLIS. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó KRd versus Rd, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 17% en el brazo con KRd versus 9% en el brazo con Rd. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kd versus Vd la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el brazo con Kd versus 11% en el brazo con Vd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar KYPROLIS. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes mientras se administre KYPROLIS. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada,

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suspender KYPROLIS y evaluar. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con KYPROLIS. En el Estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de KRd versus el 6% en el brazo lenalidomida/dexametasona (Rd). En el Estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo KYPROLIS/dexametasona (Kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (Vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con KYPROLIS en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda tromboprolifaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de KYPROLIS y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de tromboprolifaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con KYPROLIS en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Reacciones a la infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los signos y síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, rubor facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de KYPROLIS. Administrar dexametasona previo a KYPROLIS para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión.

Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con KYPROLIS. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales.

También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado.

KYPROLIS causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en estudios clínicos con KYPROLIS. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con KYPROLIS. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede presentarse hemorragia

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (2%) durante el tratamiento con KYPROLIS. KYPROLIS puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron KYPROLIS.

Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU.

Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de KYPROLIS y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con KYPROLIS. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron KYPROLIS. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro radiológicas (IRM). Suspender KYPROLIS si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado SEPR.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que reciben KYPROLIS.

Se debe someter a todos los pacientes a un ensayo para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento. Para los pacientes portadores del VHB, se debe considerar la profilaxis con antivirales. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con KYPROLIS deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante y después de la finalización del tratamiento. Considere consultar a un especialista para pacientes que dan positivo para la infección por VHB antes o durante el tratamiento.

Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con KYPROLIS después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, los prescriptores deben sopesar los riesgos y beneficios al considerar la reanudación de la terapia en esta situación.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que fueron tratados con KYPROLIS después de haber recibido, o al estar recibiendo terapia inmunosupresora.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se desconoce la relación causal con KYPROLIS.

Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del SNC, se debe monitorear a los pacientes para detectar cualquier empeoramiento o aparición de nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales que puedan ser indicativos de LMP.

Si se sospecha LMP, los pacientes deben ser remitidos de inmediato a un especialista y se deben iniciar las pruebas de diagnóstico apropiadas. Descontinúe KYPROLIS si se confirma el diagnóstico de LMP.

Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados

En un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con KYPROLIS (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo KMP en comparación con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14% versus 6%) y disnea (18% versus 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (SLP) para el brazo KMP. KYPROLIS en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, KYPROLIS puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas preñadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² con base en el ASC causó pérdida posimplantación y una disminución en el peso fetal.

Las mujeres en edad gestacional deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con KYPROLIS. Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 30 días después de la dosis final.

Se debe recomendar a los hombres con parejas sexuales de sexo femenino en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 90 días después de la dosis final.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas, se discuten en mayor detalle en la sección Advertencias y Precauciones:

- Toxicidades Cardíacas
- Falla Renal Aguda
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trombosis Venosa
- Reacciones a la Infusión
- Hemorragia y Trombocitopenia
- Toxicidad Hepática y Falla Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
- Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para el trasplante recién diagnosticados

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones de amplia variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia de seguridad con KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de KYPROLIS 20/56 mg/m² dos veces por semana en combinación con daratumumab y dexametasona (KDd) se evaluó en un ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado (CANDOR). Además, se evaluó la seguridad de KYPROLIS 20/70 mg/m² una vez por semana en combinación con daratumumab en un ensayo abierto no aleatorizado de múltiples cohortes (EQUULEUS).

CANDOR evaluó a pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los pacientes recibieron tratamiento durante una media de 70 semanas en el brazo KDd y 40 semanas en el brazo Kd.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier tratamiento de estudio aparecieron en 30/308 (10%) pacientes en el brazo KDd en comparación con 8/153 (5%) pacientes en el brazo Kd. La causa de muerte más frecuente que ocurrió en los pacientes (%) en los dos brazos (KDd versus Kd) fue por infecciones 14 (5%) versus 4 (3%). Se reportaron reacciones adversas serias en el 56% de los pacientes del brazo KDd y en el 46% de los pacientes del brazo Kd. Las reacciones adversas serias más comunes reportadas en el brazo KDd en comparación con el brazo Kd fueron anemia (2% versus 1%), diarrea (2% versus 0%), pirexia (4% versus 2%), neumonía (12% versus 9%), influenza (4% versus 1%), sepsis (4% versus 1%) y bronquitis (2% versus 0%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 ocurrieron en el 82% de los pacientes en el brazo KDd, en comparación con el 74% en el brazo Kd. Los eventos adversos de grado ≥ 3 más frecuentemente reportados (que ocurrieron en el $\geq 10\%$ de los sujetos en cualquiera de los brazos de tratamiento [KDd, Kd]) incluyeron trombocitopenia (24%, 16%), hipertensión (18%, 13,1%), anemia (17%, 14%) y neumonía (13%, 9%).

Tabla 10: Resumen de la incidencia de eventos adversos surgidos durante el tratamiento en los sujetos (en la población de seguridad de los brazos Kd y KDd)



	Kd (N = 153) n (%)	KDd (N = 308) n (%)
Todos los eventos adversos surgidos durante el tratamiento	147 (96,1)	306 (99,4)
Grado ≥ 3	113 (73,9)	253 (82,1)
Eventos adversos serios	70 (45,8)	173 (56,2)
Eventos adversos fatales	8 (5,2)	30 (9,7)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona

Los eventos adversos surgidos durante el tratamiento se definen como cualquier evento adverso que se produzca después de la administración de la primera dosis y dentro de los 30 días siguientes a la última dosis de cualquier producto en investigación. Los eventos adversos se codificaron usando MedDRA (versión 22,0) y se clasificaron usando NCI-CTCAE (versión 4,03).

En los pacientes que recibieron tratamiento de estudio en el brazo KDd, comparado con el brazo Kd, el 47% versus 50% tenían 65 años o más y el 9% versus 14% tenían 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios en el brazo KDd en comparación con el brazo Kd fue de 53% versus 40% en pacientes < 65 años de edad, 61% versus 50% en pacientes de 65 a 74 años de edad, y 57% versus 55% en pacientes \geq de 75 años de edad.

La interrupción de cualquier tratamiento de estudio debido a cualquier reacción adversa ocurrió en el 22% de los pacientes en el brazo KDd versus 25% en el brazo Kd. Las reacciones más frecuentes que condujeron a la interrupción fueron la insuficiencia cardíaca (n = 6, 2%) y la fatiga (n = 6, 2%) en el brazo KDd y la insuficiencia cardíaca (n = 3, 2%), la hipertensión (n = 3, 2%) y la falla renal aguda (n = 3, 2%) en el brazo Kd. La interrupción debido al tratamiento con KYPROLIS ocurrió en el 21% de los pacientes en el brazo KDd versus 21,6% en el brazo Kd. Las reacciones más frecuentes que condujeron a la interrupción fueron la insuficiencia cardíaca (n = 6, 2%) y la fatiga (n = 6, 2%) en el brazo KDd y la insuficiencia cardíaca (n = 3, 2%), la hipertensión (n = 3, 2%) y la falla renal aguda (n = 3, 2%) en el brazo Kd. La interrupción debida al tratamiento con daratumumab se produjo en el 9% de los pacientes del brazo KDd. La reacción más frecuente que llevó a la interrupción fue la neumonía (n = 4, 1%).

Las reacciones adversas que aparecieron a una tasa del 10% o más en el brazo KDd y en el brazo Kd se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$ en el brazo KDd o Kd) (Esquema de 20/56 mg/m² en combinación con daratumumab y dexametasona)



Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KDd (N = 308) n (%)		Brazo Kd (N = 153) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^a	115 (37)	76 (25)	46 (30)	25 (16)
Anemia ^b	101 (33)	51 (17)	48 (31)	22 (14)
Neutropenia ^c	45 (15)	28 (9)	15 (10)	9 (6)
Trastorno gastrointestinal				
Diarrea	97 (32)	12 (4)	22 (14)	1 (1)
Náuseas	56 (18)	0 (0)	20 (13)	1 (1)
Vómito	37 (12)	0 (0)	13 (9)	0 (0)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración				
Fatiga	75 (24)	24 (8)	28 (18)	7 (5)
Pirexia	60 (20)	6 (2)	23 (15)	1 (1)
Edema periférico	33 (11)	0 (0)	14 (9)	1 (1)
Astenia	30 (10)	9 (3)	17 (11)	5 (3)
Infecciones e Infestaciones				
Infección de las vías respiratorias ^d	124 (40)	22 (7)	45 (30)	5 (3)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KDd (N = 308) n (%)		Brazo Kd (N = 153) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Neumonía	55 (18)	41 (13)	19 (12)	13 (9)
Bronquitis	52 (17)	8 (3)	18 (12)	2 (1)
Influenza	34 (11)	11 (4)	10 (7)	1 (1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	50 (16)	6 (2)	15 (10)	2 (1)
Espasmos musculares	36 (12)	2 (1)	18 (12)	2 (1)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^e	45 (15)	0 (0)	7 (5)	0 (0)
Cefalea	41 (13)	2 (1)	18 (12)	1 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	55 (18)	12 (4)	17 (11)	3 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^f	69 (22)	12 (4)	36 (24)	4 (3)
Tos ^g	63 (21)	0 (0)	32 (21)	0 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^h	94 (31)	54 (18)	43 (28)	21 (14)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona

^a "Trombocitopenia" incluye el PT disminuido de recuento de plaquetas y el PT de trombocitopenia.

^b "Anemia" incluye el PT de anemia, PT disminuido del hematocrito y disminución del PT de hemoglobina.

^c "Neutropenia" incluye disminución del PT del recuento de neutrófilos y PT de neutropenia.

^d 'Infección de las vías respiratorias' incluye PT de infección de las vías respiratorias, PT de infección de las vías respiratorias inferiores, PT de infección de las vías respiratorias superiores y PT de infección viral de las vías respiratorias superiores.

^e 'Neuropatía periférica' incluye el PT de la neuropatía sensorial periférica y PT de la neuropatía periférica.

^f "Disnea" incluye PT de disnea y PT de la disnea de esfuerzo.

^g 'Tos' incluye PT de la tos productiva, y PT de tos.

^h "Hipertensión" incluye PT de la hipertensión, y PT de la crisis hipertensiva.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosis de carfilzomib fueron 41% en el brazo KDd comparado con el 28% en el brazo Kd. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosis de daratumumab fueron del 18% en el brazo KDd.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de la primera dosis de carfilzomib fueron del 13% en el brazo KDd, en comparación con el 1% en el brazo Kd. Los términos relacionados con la reacción a

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosis de daratumumab fueron del 12% en el brazo KDd.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfoma, púrpura trombótica trombocitopénica
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: sordera, tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: dolor en el pecho, escalofríos, enfermedad similar a la influenza, reacciones en el lugar de la infusión, malestar, dolor
- Trastornos hepatobiliares: colestasis, hiperbilirrubinemia
- Infecciones e infestaciones: colitis por clostridium difficile, gastroenteritis, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario, infección viral.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareos, hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesias, síndrome de encefalopatía reversible posterior.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, eventos embólicos y trombóticos, venosos, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
- Trastornos vasculares: eventos embólicos y trombóticos, venosos, rubor, hipotensión

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La Tabla 12 describe las alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3 - 4 reportadas a una tasa de $\geq 10\%$ en los brazos KDd para pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 12: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3-4 ($\geq 10\%$ en los brazos KDd o Kd) en un esquema de 20/56 mg/m² en combinación con daratumumab y dexametasona

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KDd (N = 308) n (%)	Kd (N = 153) n (%)
Disminución de hemoglobina	28 (9)	20 (13)
Disminución de linfocitos	177 (58)	56 (37)
Disminución de neutrófilos	31 (10)	13 (9)
Disminución de plaquetas	59 (19)	16 (11)
Disminución de leucocitos	58 (19)	14 (9)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona

Cuando KYPROLIS se administra en combinación con daratumumab, consulte la información de prescripción de daratumumab para obtener información adicional sobre los riesgos que se aplican al uso de la combinación.

EQUULEUS evaluó a pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios al tratamiento. El tratamiento del estudio se describe en. Los pacientes recibieron tratamiento por una duración media de 19,8 meses.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días siguientes a la última dosis de cualquier tratamiento de estudio se produjeron en 3/85 (4%) pacientes, quienes murieron por deterioro de la salud física general, falla orgánica múltiple secundaria a la aspergilosis pulmonar y progresión de la enfermedad. Se notificaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron la neumonía (5%), la infección de las vías respiratorias superiores (5%), la influenza (4%), el carcinoma de células basales (5%), el deterioro de la salud física general (4%) y la hipercalcemia (4%). En los pacientes que recibieron tratamiento en estudio, el 58% tenían 65 años o más y el 9% tenían 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 36% en los pacientes < 65 años de edad, del 59% en los pacientes de 65 a 74 años de edad y del 50% en los pacientes ≥ de 75 años de edad.

La interrupción de cualquier tratamiento de estudio debido a cualquier reacción adversa ocurrió en el 22% de los pacientes. La reacción más frecuente que llevó a la interrupción fue la astenia (n = 2, 2%). La interrupción debido al tratamiento con KYPROLIS se produjo en el 19% de los pacientes. La reacción más común que llevó a la interrupción fue la astenia (n = 2, 2%). La reacción más común que llevó a la interrupción fue la astenia (n = 2 (2%)). La interrupción debido al tratamiento con daratumumab se produjo en el 8% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se produjeron a una tasa del 10% o más se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: Reacciones adversas más comunes (≥ 10% en el brazo KDd) (esquema de 20/70 mg/m² en combinación con daratumumab y dexametasona)



Reacciones adversas por sistema corporal	KDd (N = 85) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ^a	58 (68)	27 (32)
Anemia ^b	44 (52)	18 (21)
Neutropenia ^c	26 (31)	18 (21)
Linfopenia ^d	25 (29)	21 (25)
Trastorno gastrointestinal		
Náuseas	36 (42)	1 (1)
Vómito	34 (40)	1 (1)
Diarrea	32 (38)	2 (2)
Estreñimiento	14 (17)	0 (0)
Dolor abdominal ^e	10 (12)	1 (1)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Astenia	36 (42)	13 (15)
Pirexia	31 (37)	1 (1)
Fatiga	14 (17)	3 (4)
Edema periférico	12 (14)	0 (0)
Infecciones e Infestaciones		
Infección de las vías respiratorias ^f	45 (53)	3 (4)
Bronquitis	16 (19)	0 (0)
Nasofaringitis	15 (18)	0 (0)
Influenza	14 (17)	3 (4)
Gastroenteritis	12 (14)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	21 (25)	0 (0)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	KDd (N = 85) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3
Espasmos musculares	12 (14)	0 (0)
Dolor torácico musculoesquelético	10 (12)	0 (0)
Mialgia	10 (12)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	23 (27)	1 (1)
Neuropatía periférica ^g	12 (14)	0 (0)
Mareo	9 (11)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	28 (33)	4 (5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea ^h	31 (37)	3 (4)
Tos ⁱ	28 (33)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Hipertensión ^j	28 (33)	17 (20)
Eventos embólicos y trombóticos, venosos ^k	9 (11)	2 (2)

K = carfilzomib, D = daratumumab, d = dexametasona

^a 'Trombocitopenia' incluye el PT disminuido del recuento de plaquetas y el PT de trombocitopenia.

^b 'Anemia' incluye el PT de anemia, el PT disminuido del hematocrito y el PT disminuido de la hemoglobina.

^c 'Neutropenia' incluye el PT disminuido del recuento de neutrófilos y el PT de neutropenia.

^d 'Linfopenia' incluye el PT disminuido del recuento de linfocitos y el PT de linfopenia.

^e 'Dolor abdominal' incluye el PT de dolor abdominal y PT de dolor abdominal superior.

^f 'Infección de las vías respiratorias' incluye el PT de infección de las vías respiratorias, infección de las vías respiratorias inferiores, el PT de infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores.

^g 'Neuropatía periférica' incluye el PT de neuropatía sensorial periférica y PT de neuropatía periférica.

^h 'Disnea' incluye el PT de disnea y el PT de la disnea de esfuerzo.

ⁱ 'Tos' incluye el PT de tos productiva y PT de tos.

^j 'Hipertensión' incluye PT de hipertensión y PT de crisis hipertensiva.

^k 'Eventos embólicos y trombóticos, venosos' incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, trombosis venosa de extremidades, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosis de carfilzomib fueron del 53%. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosis de daratumumab fueron del 19%.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de la primera dosis de carfilzomib fueron del 11%. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente de la primera dosis de daratumumab fueron del 9%.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, microangiopatía trombótica
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas
- Trastornos gastrointestinales: dispepsia, dolor dental
- Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: dolor de pecho, escalofríos, enfermedad similar a la influenza, malestar, síndrome de disfunción multiotóxico, dolor
- Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad a los medicamentos
- Infecciones e infestaciones: colitis por clostridium difficile, neumonía, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipopotasiemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, parestesia
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, disfunción renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, eventos embólicos y trombóticos, venosos, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, hipertensión pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
- Trastornos vasculares: rubor, hipotensión.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La Tabla 14 describe las Alteraciones de los exámenes de laboratorio grados 3 – 4 reportadas a una tasa de $\geq 10\%$ para los pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 14: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3-4 ($\geq 10\%$ en el brazo KDd) (Esquema de 20/70 mg/m² en combinación con daratumumab y dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KDd (N = 85) n (%)
Disminución de hemoglobina	16 (19)
Disminución de linfocitos	51 (60)
Disminución de neutrófilos	19 (22)
Disminución de plaquetas	28 (33)
Disminución de leucocitos	25 (29)

K= KYPROLIS, D=daratumumab y d=dexametasona

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consulte la información completa sobre la prescripción de daratumumab para obtener más información sobre la experiencia en términos de la seguridad de KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona.

Experiencia de seguridad con KYPROLIS como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de KYPROLIS como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en un estudio abierto, aleatorizado, en pacientes con mieloma múltiple en recaída. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en Estudios Clínicos. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 22 ciclos en el brazo KRd y de 14 ciclos en el brazo Rd. Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd ocurrieron en 45/392 (12%) pacientes comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia con Rd. Las causas más comunes de muerte de pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyeron infección 12 (3%) versus 11 (3%), eventos cardíacos 10 (3%) versus 9 (2%), y otros eventos adversos 23 (6%) versus 22 (6%). En el brazo KRd, 65% de los pacientes reportaron eventos adversos serios, frente a 57% de los pacientes en el brazo Rd. Los eventos adversos serios más frecuentemente reportados en el brazo KRd, comparado con el brazo Rd fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), pirexia (4% versus 3%) y embolia pulmonar (3% versus 2%). En los pacientes tratados con KYPROLIS, el 47% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 57% en pacientes < 65 años, 73% en pacientes de 65 a 74 años y 81% en pacientes ≥ 75 años.

En el brazo KRd se interrumpió el tratamiento debido a cualquier evento adverso en 33% de los pacientes, versus 30% en el brazo Rd. Los eventos adversos que conllevaron a la suspensión del tratamiento con KYPROLIS ocurrieron en el 12% de los pacientes y los eventos más frecuentes incluyeron neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 7% en el brazo KRd versus 4% en el brazo Rd.

Eventos adversos comunes (≥ 10%)

En la Tabla 15 se presentan los eventos adversos que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor durante los primeros 12 ciclos de terapia en el brazo KRd.

Tabla 15: Eventos adversos más comunes (≥ 10% en el brazo KRd) que ocurrieron durante los ciclos 1–12 (régimen de 20/27 mg/m² en combinación con lenalidomida y dexametasona)



Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KRd (N = 392) n (%)		Brazo Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náuseas	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio Superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección viral del tracto respiratorio superior	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipopotasemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiper glucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KRd (N = 392) n (%)		Brazo Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatías periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos vasculares				
Eventos embólicos y trombóticos Venosos ^e	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

^a Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.

^b Neuropatías Periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Eventos embólicos y trombóticos incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, extremidad con trombosis venosa, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.

^f Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

En el brazo KRd 274 pacientes (70%) recibieron tratamiento después del Ciclo 12. No existieron nuevos EAs clínicamente relevantes que aparecieran en ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 10%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, linfopenia
- Trastornos cardiacos: paro cardíaco, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, derrame pericárdico
- Trastornos del oído y del laberinto: hipoacusia, tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: escalofríos, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
- Infecciones e infestaciones: colitis por *Clostridium difficile*, influenza, infección pulmonar, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirios
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron durante los Ciclos 1-12 con una diferencia significativa ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipopotasemia e hipofosfatemia.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

En la Tabla 16 se describen las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa de $\geq 10\%$ en el brazo KRd, en pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 16: Alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 ($\geq 10\%$ en el brazo KRd) en los Ciclos 1-12 (régimen de 20/27 mg/m² en combinación con lenalidomida y dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	152 (39)	141 (36)
Disminución de fósforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	97 (25)	71 (18)
Disminución de hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Aumento de glucosa	53 (14)	30 (8)
Disminución de potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

Experiencia de seguridad con KYPROLIS en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de KYPROLIS en combinación con dexametasona se evaluó en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.)

ENDEAVOR evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en Estudios Clínicos. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 48 semanas en el brazo Kd dos veces por semana de 20/56 mg/m² y 27 semanas en el brazo Vd.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Kd ocurrieron en 32/463 (7%) de los pacientes comparado con 21/456 (5%) de los pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Vd. Las causas de muerte en los pacientes (%) de los dos brazos (Kd versus Vd) incluyeron eventos cardíacos 4 (1%) versus 5 (1%), infecciones 8 (2%) versus 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) versus 4 (1%), pulmonares 3 (1%) versus 2 (< 1%), renales 1 (< 1%) versus 0 (0%)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y otros eventos adversos 9 (2%) versus 2 (< 1%). Se reportaron eventos adversos serios en 59% de los pacientes en el brazo Kd y 40% de los pacientes en el brazo Vd. En ambos brazos de tratamiento, la neumonía fue el evento adverso serio más frecuentemente reportado (8% versus 9%). En los pacientes tratados con KYPROLIS, el 52% tenía 65 años o más y el 17% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 54% en pacientes <65 años, 60% en pacientes de 65 a 74 años y 69% en pacientes ≥ 75 años. La interrupción debido a cualquier evento adverso ocurrió en el 29% del brazo Kd versus 26% en el brazo Vd. El evento que más frecuentemente conllevó a la interrupción fue la insuficiencia cardíaca en el brazo Kd (n = 8, 2%) y neuropatía periférica en el brazo Vd (n = 22, 5%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 11% en el brazo Kd versus el 3% en el brazo Vd.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 10\%$)

Los eventos adversos en los primeros 6 meses de terapia que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor en el brazo Kd se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17: Eventos adversos más frecuentemente reportados ($\geq 10\%$ en el brazo Kd) que ocurrieron en los meses 1-6 (régimen de 20/56 mg/m² en combinación con Dexametasona)

Reacciones adversas por sistema corporal	Kd (N = 463) n(%)		Vd (N = 456) n(%)	
	Cualquier Grado	\geq Grado 3	Cualquier Grado	\geq Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	127 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náuseas	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Estreñimiento	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	Kd (N = 463) n(%)		Vd (N = 456) n(%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^{b,c}	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = borteomib y dexametasona.

^a Trombocitopenia incluye disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^b Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

^c Ver *Estudios Clínicos (12.2)*.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica > Grado 2 en el brazo con Kd fue 7% (IC 95%: 5, 9) versus 35% (IC de 95%: 31; 39) en el brazo de Vd.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia de < 10%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos cardiacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto del miocardio, isquemia miocárdica, palpaciones, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (incluyendo inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor
- Trastornos hepato biliares: colestasia, falla hepática, hiperbilirrubinemia
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad al medicamento
- Infecciones e infestaciones: bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, sepsis, infección en el tracto urinario, infección viral

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: síndrome de distrés respiratorio agudo, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La Tabla 18 describe las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3-4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en el brazo Kd.

Tabla 18: Alteraciones de los exámenes de laboratorio ($\geq 10\%$) Grado 3-4 en los meses 1-6 (régimen 20/56 mg/m² en combinación con dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	249 (54)	180 (39)
Ácido úrico incrementado	244 (53)	198 (43)
Disminución de hemoglobina	79 (17)	68 (15)
Disminución de plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución de fósforo	74 (16)	61 (13)
Disminución de la depuración de creatinina ^a	65 (14)	49 (11)
Aumento del potasio	55 (12)	21 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona.

^a Calculado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

A.R.R.O.W. evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana y 29,1 semanas en el brazo Kd de 20/27 mg/m² de dos veces por semana de A.R.R.O.W. El perfil de seguridad para el régimen de Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana fue similar al régimen de Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Las muertes debidas a reacciones adversas en los 30 días siguientes al último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) pacientes en el brazo Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas mortales más frecuentes que se presentaron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana versus Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana) fueron sepsis 2 (<1%) versus 2 (<1%), choque séptico 2 (<1%) versus 1 (<1%) e infección 2 (<1%) versus 0 (0%). Se notificaron reacciones adversas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



serias en el 43% de los pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes en el brazo de Kd de 20/27 mg/m². En ambos brazos de tratamiento, la neumonía fue la reacción adversa seria informada con mayor frecuencia (8% versus 7%). En los pacientes tratados con Kd de 20/70 mg/m² una vez a la semana, el 57% tenía 65 años o más y el 19% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 37% en pacientes < 65 años, 50% en pacientes de 65 a 74 años y 44% en pacientes ≥ 75 años. La interrupción debida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 13% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² versus 12% en el brazo Kd de 20/27 mg/m². La reacción más común que llevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 3,8% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana versus el 5,1% en el brazo Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Reacciones adversas comunes (≥ 10%)

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10% o más en cualquiera de los brazos Kd se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19: Reacciones adversas más comunes (≥ 10% en cualquiera de los brazos Kd)

Reacciones adversas por sistema corporal	Kd de 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia ^a	64 (27)	42 (18)	76 (32)	42 (18)
Trombocitopenia ^b	53 (22)	26 (11)	41 (17)	27 (12)
Neutropenia ^c	30 (13)	21 (9)	27 (12)	17 (7)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	44 (19)	2 (1)	47 (20)	3 (1)
Náuseas	34 (14)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Pirexia	55 (23)	2 (1)	38 (16)	4 (2)
Fatiga	48 (20)	11 (5)	47 (20)	5 (2)
Astenia	24 (10)	3 (1)	25 (11)	2 (1)
Edema periférico	18 (8)	0 (0)	25 (11)	2 (1)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio ^d	70 (29)	7 (3)	79 (34)	7 (3)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas por sistema corporal	Kd de 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Neumonía	28 (12)	24 (10)	20 (9)	16 (7)
Bronquitis	27 (11)	2 (1)	25 (11)	5 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	28 (12)	2 (1)	28 (12)	4 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	25 (11)	1 (< 1)	23 (10)	1 (< 1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	35 (15)	2 (1)	47 (20)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^e	37 (16)	2 (1)	31 (13)	0 (0)
Disnea ^f	28 (12)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21)	13 (6)	48 (20)	12 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona

^a Anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.

^b Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^c Neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia.

^d Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^g Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia de < 10%

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, dolor de muelas, vómito
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (que incluye inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor
- Trastornos hepato biliares: colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia
- Infecciones e infestaciones: colitis por Clostridium difficile, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario, infección viral
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia,

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: espasmos musculares, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareos, parestesia, neuropatía periférica
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio
- Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea.
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, enrojecimiento, hipotensión.

Experiencia de seguridad en pacientes con mieloma múltiple que recibieron KYPROLIS en monoterapia

La seguridad de KYPROLIS se evaluó en estudios clínicos en los que se administró KYPROLIS en monoterapia a 598 pacientes con mieloma en recaída y/o refractario, iniciando con una dosis de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1 y aumentando a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1 o el Día 1 del Ciclo 2. La premedicación con dexametasona 4 mg fue requerida antes de cada dosis del Ciclo 1, y fue opcional para los ciclos posteriores. La mediana de la edad de los pacientes fue 64 años (rango de 32–87). Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango de 1-20) regímenes previos. De los pacientes, el 57% aproximadamente eran hombres. La mediana del número de ciclos iniciados fue 4 (rango de 1–35).

Se reportaron reacciones adversas serias, en el 50% de los pacientes del conjunto de estudios con KYPROLIS en monoterapia (n = 598). Las reacciones adversas serias más comunes fueron neumonía (8%), falla renal aguda (5%), progresión de la enfermedad (4%), pirexia (3%), hipercalcemia (3%), falla cardíaca congestiva (3%), mieloma múltiple (3%), anemia (2%) y disnea (2%). En pacientes que recibieron KYPROLIS, el 49% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue de 44% en los pacientes < 65 años, 55% en pacientes entre 65 y 74 años y 56% en pacientes ≥ 75 años.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días de la última dosis de KYPROLIS ocurrió en 30/598 (5%) de los pacientes que recibieron KYPROLIS como monoterapia. Estos eventos adversos se relacionaron con trastornos cardíacos en 10 pacientes (2%), infecciones en 8 pacientes (1%), trastornos renales en 4 pacientes (< 1%) y otros eventos adversos en 8 pacientes (1%). En un ensayo aleatorizado que comparaba KYPROLIS en monoterapia versus corticoesteroides con opción a ciclofosfamida por vía oral para pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, la mortalidad fue mayor entre los pacientes que recibieron KYPROLIS comparado con el brazo control en el subgrupo de 48 pacientes de ≥ 75 años de edad.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La causa más común de interrupción debido a eventos adversos fue la falla renal aguda (2%). Los eventos adversos comunes que ocurrieron a una tasa de 20% o superior con KYPROLIS en monoterapia se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20: Reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) con KYPROLIS en monoterapia.

Reacciones Adversas	20/27 mg/m ² por infusión de 2 a 10 minutos (N = 598)	
	Cualquier Grado n (%)	Grado 3 - 5 n (%)
Fatiga	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	202 (34)	21 (4)
Pirexia	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	220 (37)	152 (25)
Náuseas	211 (35)	7 (1)
Anemia	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	90 (15)	22 (4)
Escalofríos	73 (12)	1 (< 1)
Cefalea	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	134 (22)	2 (< 1)
Vómito	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	85 (14)	73 (12)
Insomnio	75 (13)	0
Mareo	64 (11)	5 (1)
Diarrea	160 (27)	8 (1)
Aumento de creatinina en sangre	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	118 (20)	1 (< 1)
Dolor de espalda	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	112 (19)	15 (3)
Disminución del apetito	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	62 (10)	2 (< 1)
Dolor torácico	20 (3)	1 (< 1)

^a Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^b Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 20%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: astenia, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
- Trastornos hepatobiliares: falla hepática
- Infecciones e infestaciones: bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético en el pecho, mialgia, dolor en las extremidades
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash
- Trastornos vasculares: eventos tromboembólicos, venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron a una incidencia > 1% incluyeron neutropenia febril, paro cardiaco, falla cardiaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal, edema pulmonar e hipotensión.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

En la Tabla 21 se describen las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa > 10% en pacientes que recibieron KYPROLIS en monoterapia.

Tabla 21: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3–4 (> 10%) (en monoterapia)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KYPROLIS 20/27 mg/m ² (N = 598) n (%)
Disminución de plaquetas	184 (31)
Disminución de linfocitos	151 (25)
Disminución de hemoglobina	132 (22)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	71 (12)
Disminución de sodio	69 (12)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	67 (11)

Experiencia posmercado

Las siguientes reacciones adversas se reportaron en la experiencia posmercado con KYPROLIS.

Debido que estas reacciones se reportan de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: cardiomiopatía, síndrome hemolítico urémico (SHU), perforación gastrointestinal, pericarditis, edema

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



laríngeo, coriorretinitis causada por citomegalovirus, obstrucción intestinal y pancreatitis aguda.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir Versión 9, julio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211142804.

3.4.1.5. PHENASEN®

Expediente : 20156336
Radicado : 20211146128
Fecha : 26/07/2021
Interesado : Advance Scientific de Colombia SAS

Composición: Cada vial de 10mL contiene 10 mg de Trióxido de arsénico

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Está indicado para la inducción de remisión y consolidación en pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda reincidente (apl).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Phenasen esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al arsénico o a cualquier componente de la formulación.

Precauciones y advertencias: anormalidades ecg. Síndrome de diferenciación de apl, neuropatía periférica, hiperleucocitosis, pacientes con insuficiencia renal o hepática, embarazo.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 18 del 08 julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20211146128

Nuevas indicaciones

Para la inducción de remisión y consolidación en pacientes con leucemia promielocítica aguda (APL) que son refractarios o han recaído a la quimioterapia con retinoides y antraciclinas y que tienen APL caracterizada por la presencia de la translocación t(15:17) o la expresión del gen PML/RAR-alfa.

Para la inducción de remisión y consolidación en pacientes con leucemia promielocítica aguda (APL) previamente no tratada en combinación con ácido trans-retinoico (ATRA) y/o quimioterapia y cuya APL se caracteriza por la presencia de la translocación t(15:17) o la expresión del gen PML/RAR-alfa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación como solicita el interesado.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión 18 del 08 julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20211146128**

Nuevas indicaciones

Para la inducción de remisión y consolidación en pacientes con leucemia promielocítica aguda (APL) que son refractarios o han recaído a la quimioterapia con retinoides y antraciclinas y que tienen APL caracterizada por la presencia de la translocación t(15:17) o la expresión del gen PML/RAR-alfa.

Para la inducción de remisión y consolidación en pacientes con leucemia promielocítica aguda (APL) previamente no tratada en combinación con ácido trans-retinoico (ATRA) y/o quimioterapia y cuya APL se caracteriza por la presencia de la translocación t(15:17) o la expresión del gen PML/RAR-alfa.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 18 del 08 julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20211146128

3.4.1.6. ELIQUIS® 5 MG ELIQUIS® 2.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20056956 / 20040898
Radicado : 20211158961 / 20211158955
Fecha : 10/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Apixaban
Cada tableta recubierta contiene 2,5 mg de Apixaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: fibrilación auricular no valvular (fanv). Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Tratamiento de tromboembolia venosa: tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y embolia pulmonar (ep).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Hemorragia activa clínicamente significativa.

Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de hemorragia

Como ocurre con otros anticoagulantes, los pacientes que estén tomando eliquis deben estar bajo observación cuidadosa con relación a signos de hemorragia. Se recomienda utilizar con precaución eliquis® en condiciones con mayor riesgo de hemorragia, como por

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ejemplo: trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos; enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa; endocarditis bacteriana; trombocitopenia; enfermedades de las plaquetas; antecedentes de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos; hipertensión severa no controlada y cirugía reciente del cerebro, columna vertebral u oftalmológica. Eliquis® no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante. La administración de Eliquis® debe interrumpirse si se presenta hemorragia severa.

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe interrumpirse el tratamiento e investigar la fuente de la hemorragia. Deberá tomarse en consideración el inicio de tratamiento apropiado, por ejemplo, hemostasia quirúrgica o transfusión de plasma fresco congelado. Si la hemorragia es potencialmente mortal y no puede controlarse por los medios antes indicados, puede considerarse la administración de concentrados del complejo de protrombina (pcc) o del factor recombinante viia. Se demostró la reversión de los efectos farmacodinámicos de Eliquis® mediante los cambios en el ensayo de generación de trombina, luego de la administración de pcc de 4 factores en sujetos sanos. Sin embargo, no existe experiencia clínica con la utilización de los productos de pcc de 4 factores para revertir el sangrado en individuos que recibieron Eliquis®. Actualmente no existe ninguna experiencia con la utilización del factor recombinante viia en personas que están recibiendo apixaban.

Interrupción temporal de Eliquis®

La interrupción de los anticoagulantes, incluido Eliquis®, durante hemorragia activa, cirugía programada o procedimientos invasivos pone a los pacientes en mayor riesgo de trombosis. Evite interrupciones durante el tratamiento y si por alguna razón debe interrumpirse temporalmente la anticoagulación con Eliquis®, reinicie el tratamiento tan pronto como sea posible.

Insuficiencia renal

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (etv): cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Debido a que existe experiencia clínica limitada en pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min y no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban, no se recomienda en estos pacientes.

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: fanv

No existen datos en pacientes sometidos a diálisis; por consiguiente, Eliquis® no se recomienda en estos pacientes.

Tratamiento de etv

Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min es limitada, y que no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos. Pacientes

Insuficiencia hepática

Eliquis® no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Eliquis® puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (child pugh a o b).

Interacción con inhibidores fuertes del citocromo p450 3a4 (cyp3a4) y glucoproteína p (gp-p)

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eliquis® puede administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento sistémico concomitante con inhibidores fuertes de citocromo p450 (cyp3a4) y glicoproteína p (p-gp), como por ejemplo antimicóticos del tipo azol (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), inhibidores de la proteasa del vih (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden aumentar al doble la exposición a apixaban.

Interacción con inductores fuertes de cyp3a4 y gp-p

Prevención de etv: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La utilización concomitante de eliquis® con inductores fuertes de cyp3a4 y gp-p (por ejemplo, rifampina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de san juan) puede conllevar a una reducción aproximada del 50% en la exposición a apixaban. Debe tenerse precaución cuando se administre eliquis® con inductores fuertes de cyp3a4 y de gp-p

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: fanv

La administración concomitante de eliquis® con inductores fuertes de cyp3a4 y gp-p (p.ej. Rifampina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de san juan) puede conllevar a una reducción aproximada del 50% en la exposición a apixaban. Debe tenerse precaución cuando se coadministre eliquis® con inductores fuertes de cyp3a4 y de gp-p

Tratamiento de etv

La administración concomitante de eliquis® con inductores fuertes de cyp3a4 y gp-p (p.ej. Rifampina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de san juan) puede conllevar a una reducción aproximada del 50% en la exposición a apixaban. Para el tratamiento de etv o ep, eliquis® no se recomienda en pacientes que reciben un tratamiento sistémico concomitante con inductores fuertes de cyp3a4 y de gp-p. Para la prevención de tvp y ep recurrentes, se debe tener precaución al coadministrar eliquis con inductores fuertes de cyp3a4 y gp-p.

Interacción con otros medicamentos que afectan la hemostasia

La utilización concomitante de eliquis® con antiplaquetarios aumenta el riesgo de hemorragia. Debe tenerse cuidado si los pacientes se tratan concomitantemente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (aines), incluido el ácido acetilsalicílico (asa por sus siglas en inglés). No se recomienda utilizar concomitantemente con eliquis® otros inhibidores de la agregación de las plaquetas u otros antitrombóticos luego de cirugías.

En pacientes con fibrilación auricular y una condición que justifique monoterapia o terapia dual antiplaquetaria, deberá realizarse una cuidadosa evaluación de los posibles beneficios con relación a los posibles riesgos antes de combinar esta terapia con eliquis. En un estudio clínico de pacientes con fibrilación auricular la utilización concomitante de asa aumentó el riesgo de hemorragia mayor por el tratamiento con apixaban de 1,8% por año a 3,4% por año y aumentó el riesgo de hemorragia bajo tratamiento con warfarina de 2,7% por año a 4,6% por año. En este ensayo clínico, la utilización de terapia antiplaquetaria dual concomitantemente con apixaban fue limitada (2,3%).

Un ensayo clínico incluyó pacientes con fibrilación auricular que tenían síndrome coronario agudo (sca) y / o se sometieron a intervención coronaria percutánea (pci, por sus siglas en inglés) y un período de tratamiento planificado con un inhibidor p2y12, con o sin asa, y anticoagulante oral (apixaban o avk) durante 6 meses. El riesgo de hemorragia isth (international society on thrombosis and hemostasis, por sus siglas en inglés) mayor o crnm (clínicamente relevante no mayor) fue significativamente menor en los sujetos tratados con apixabán (24.7% por año) en comparación con los sujetos tratados con avk (35.8% por año). El uso concomitante de asa aumentó el riesgo de hemorragia isth mayor o crnm de 21.0% por año a 40.5% por año cuando esta se agrega a la anticoagulación (ya sea

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



apixaban o avk) además del inhibidor p2y12. Específicamente, el uso concomitante de asa aumentó el riesgo de hemorragia mayor o crnm en sujetos tratados con apixabán de 16.4% por año a 33.1% por año y aumentó el riesgo de hemorragia en sujetos tratados con avk de 26.1% por año a 48.4% por año.

En un ensayo clínico con pacientes con síndrome coronario postagudo de alto riesgo, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, que recibieron ácido acetilsalicílico o la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel, se reportó un aumento significativo en el riesgo de hemorragia para apixaban comparado con placebo.

anestesia o punción intradural/epidural

Prevención de etv: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

Cuando se utiliza anestesia central (anestesia intradural/epidural) o punción intradural/epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o intradural que puede conllevar a parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar por la utilización postoperatoria de catéteres epidurales permanentes o la utilización concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia.

Los catéteres epidurales o endotraqueales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la primera dosis de eliquis®. El riesgo puede también aumentar con la punción traumática o repetida intradural o epidural. Los pacientes deben monitorearse frecuentemente para determinar la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las piernas, disfunción del intestino o la vejiga). Si se observa compromiso neurológico, se requiere diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención central, el médico debe considerar el posible beneficio con relación al riesgo en pacientes anticoagulados o en pacientes que se van a anticoagular para tromboprolifaxis.

Cirugía de fractura de cadera

Prevención de etv: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

Apixaban no se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, el tratamiento con eliquis® no se recomienda en estos pacientes.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de apixaban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indicaron efectos dañinos directos e indirectos con relación a toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar apixaban durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se eliminan en la leche materna. Los datos disponibles en los animales han demostrado eliminación de apixaban en la leche. No se puede excluir un riesgo para los neonatos y lactantes.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de realizar el tratamiento con apixaban.

Fertilidad

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios en animales administrados directamente con apixaban no mostraron efectos sobre la fertilidad.

Uso pediátrico

No se ha establecido aun la eficacia y seguridad de eliquis® en niños menores de 18 años de edad. No se tienen datos disponibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

Eliquis® no tiene influencia o ésta es insignificante sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.

Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de eliquis® en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular. Por lo tanto, no se recomienda el uso de eliquis® en estas circunstancias.

Ep aguda en pacientes hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombolisis o embolectomía pulmonar

Tratamiento de etv

No está recomendado iniciar eliquis® como una alternativa a la heparina no fraccionada para el tratamiento inicial de pacientes con ep que presentan inestabilidad hemodinámica o que pueden recibir trombolisis o embolectomía pulmonar.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

Los anticoagulantes orales de acción directa (doac por sus siglas en inglés), incluyendo eliquis® no se recomiendan para pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les diagnostica el síndrome antifosfolipídico (saf). En particular, para los pacientes que son triple positivos (para los anticoagulantes del lupus, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína i), el tratamiento con doac podría asociarse con mayores tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina k. No se ha establecido la eficacia y seguridad de eliquis® en pacientes con saf.

Información de los excipientes.

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto basados en CDS versión 27 de Junio de 2019_v4.0 allegado mediante radicado No. 20211158961 / 20211158955
- Información para Prescribir basados en CDS versión 27 de Junio de 2019_v4.0 allegado mediante radicado No. 20211158961 / 20211158955

Nuevas indicaciones

Indicaciones y posología Eliquis 5 mg

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV)

Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de ELIQUIS® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral.

Para esta indicación en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

-Tratamiento de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV):

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 10 mg tomados dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguidos de 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

Indicaciones y posología Eliquis 2,5 mg:

-Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Posología y método de administración:

Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

-Prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral después de al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP

-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica:

Fibrilación auricular no valvular (FANV). Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

Nueva dosificación / grupo etario:

Indicaciones y posología Eliquis 5 mg

-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de ELIQUIS® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral.

Para esta indicación en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

-Tratamiento de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV):

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 10 mg tomados dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguidos de 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

Indicaciones y posología Eliquis 2,5 mg:

-Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Posología y método de administración:

Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

-Prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral después de al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP

-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica:

Fibrilación auricular no valvular (FANV). Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

Método de administración:

Vía oral. ELIQUIS® puede tomarse con o sin alimento. Si se olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar ELIQUIS® inmediatamente y continuar tomando el medicamento dos veces al día como lo venía realizando.

Insuficiencia renal.

- Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15-29 mL/min). Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes.

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.

No se recomiendan ajustes en la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min, excepto como se describe en la sección 2.1.1. Debido a que no existe ninguna experiencia clínica en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min, no pueden proporcionarse recomendaciones posológicas.

No existen datos en pacientes sometidos a diálisis; por consiguiente, ELIQUIS® no se recomienda en estos pacientes.

- Tratamiento de ETV.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min).

Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y que no hay datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes.

Insuficiencia hepática.

ELIQUIS® puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B). No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

ELIQUIS® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Peso corporal.

- Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.

- Tratamiento de ETV.

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Sexo

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Pacientes pediátricos y adolescentes.

La eficacia y seguridad de ELIQUIS® en niños menores de 18 años aún no se ha establecido. No se encuentran datos disponibles.

Pacientes ancianos.

- Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

No se requiere ajuste de la dosis.

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tratamiento de ETV.
No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Cambio desde o a anticoagulantes parenterales.

En general, el cambio de tratamiento desde anticoagulantes parenterales a ELIQUIS® (y viceversa) puede realizarse a partir de la siguiente dosis programada.

Cambio desde o hacia warfarina u otros antagonistas de vitamina K (AVK).

Cuando se cambian pacientes desde warfarina u otro tratamiento con AVK a ELIQUIS®, interrumpa el tratamiento con warfarina o el otro AVK e inicie ELIQUIS® cuando la razón normalizada internacional (RNI) sea menor de 2,0. Cuando se cambia desde ELIQUIS® a tratamiento con warfarina u otro AVK, continúe ELIQUIS® durante 48 horas después de la primera dosis del tratamiento con warfarina u otro AVK.

Cirugía y procedimientos invasivos.

ELIQUIS® debe ser discontinuado por lo menos 48 horas previamente a cirugía electiva o procedimientos invasivos que tengan un riesgo moderado o alto de sangrado no aceptable o clínicamente significativo. ELIQUIS® se debe discontinuar por lo menos 24 horas antes de cirugía electiva o procedimientos invasivos con un bajo riesgo de sangrado o cuando el sangrado probablemente no sea crítico por su localización y pueda ser fácilmente controlable. Si la cirugía o los procedimientos invasivos no pueden aplazarse, tome las precauciones apropiadas considerando que existe mayor riesgo de hemorragia. Este riesgo de hemorragia debe evaluarse con relación a la urgencia de la intervención. En pacientes con fibrilación auricular no valvular, generalmente no se requiere la terapia puente anticoagulante durante las 24 a 48 horas después de discontinuar ELIQUIS® y previo a la intervención. ELIQUIS® debe ser reiniciado después del procedimiento quirúrgico u otros procedimientos tan pronto como sea establecida una hemostasia adecuada.

Los pacientes con FANV pueden iniciar o continuar tomando ELIQUIS® mientras son cardiovertidos.

Para pacientes que no han sido tratado previamente con anticoagulantes, por lo menos 5 dosis de ELIQUIS® 5 mg dos veces al día [2.5 mg dos veces al día en pacientes que clasifican para una reducción de dosis deben ser administradas previo a la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Si se requiere cardioversión previa a la administración de 5 dosis de ELIQUIS®, una dosis de carga de 10 mg debe ser administrada, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. El régimen de dosificación debe ser reducido a una dosis de carga de 5mg seguida por 2.5 mg dos veces al día si el paciente cumple el criterio para reducción de dosis. La administración de la dosis de carga debe ser por lo menos 2 horas antes de la cardioversión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar únicamente así:

Indicaciones

- **Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.**

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera.
- Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Adicionalmente, la Sala aclara al interesado que la posología debe ir en un apartado correspondiente distinto al de las indicaciones.

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

3.4.1.7. UNIRS - FOSCARNET DE SODIO

Radicado : 20211188056

Fecha : 15/09/2021

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social / Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

Composición: Cada ml contiene 24 mg de Foscarnet de sodio

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Foscarnet de sodio, solución inyectable, concentración 24 mg/ml, vía intravenosa:

Indicación: Terapia anticipada para reactivación/infección por CMV, en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH).

Grupo etario: Pacientes adultos

Dosificación:

Inducción: 60mg/kg IV cada 8 horas o 90mg/kg cada 12 horas por 2-3 semanas.

Mantenimiento: 90-120mg/kg una vez al día.

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no existe evidencia de eficacia y seguridad robusta para justificar la ampliación de la indicación para foscarnet sódico en tratamiento de terapia anticipada para reactivación/infección por CMV, en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH), por tanto, no recomienda su inclusión en el registro sanitario. Sin embargo, con base en la información disponible de estudios, inclusión en guía de manejo y experiencia de uso, se recomienda la inclusión de la indicación mencionada para foscarnet sódico que ingrese en el listado UNIRS, de acuerdo con los lineamientos de la Resolución 1885 de 2018 Art 95 y 96.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. INFLUVAC® TETRA

Expediente : 20146427

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20211140417
Fecha : 21/07/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada dosis de 0,5 mL de suspensión inyectable de vacuna contiene 15 µg por mL de antígeno hemaglutinina de cada cepa de virus recomendada.

Cada cepa contiene:

- De: Hemaglutinina:

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like

strain(A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)

B/Phuket/3073/2013-like strain

(B/Phuket/3073/2013, wild type)

B/Brisbane/60/2008-like strain

(B/Brisbane/60/2008, wild type)

- De Neuraminidasa:

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like strain (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)

B/Phuket/3073/2013-like strain

(B/Phuket/3073/2013, wild type)

B/Brisbane/60/2008-like strain

(B/Brisbane/60/2008, wild type)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxis de la influenza; especialmente en pacientes que están en mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Influvac® Tetra está indicada para adultos y niños desde los 3 años de edad. Influvac® Tetra debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

La vacunación es recomendada especialmente para las siguientes categorías de pacientes, dependiendo de las políticas de vacunación nacional:

- Personas de 65 o más años de edad, sin importar su estado de salud.
- Adultos y niños desde los 3 años de edad con trastornos crónicos de los sistemas pulmonar o cardiovascular, incluida asma.
- Adultos y niños desde los 3 años de edad con enfermedades metabólicas crónicas tales como diabetes mellitus.
- Adultos y niños desde los 3 años de edad con disfunción renal crónica.
- Adultos y niños desde los 3 años de edad con inmunodeficiencias debido a enfermedad o medicamentos inmunosupresores (por ejemplo, citostáticos o corticoesteroides) o radioterapia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción alérgica a la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza. Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes del producto, o a cualquier componente que pudiera estar presente en trazas tal como huevos (ovoalbúmina, proteínas de pollo), formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio, polisorbato 80 o gentamicina. Se pospondrá la inmunización en pacientes con enfermedad febril o infección aguda

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto versión 8 basado del CCDS000649 allegado mediante radicado No. 20211140417

Nuevas indicaciones:

Profilaxis de la influenza; especialmente en pacientes que están en mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Influvac® Tetra está indicada para adultos y niños desde los 6 meses de edad. Influvac® Tetra debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

La vacunación es recomendada especialmente para las siguientes categorías de pacientes, dependiendo de las políticas de vacunación nacional:

- Personas de 65 o más años, sin importar su estado de salud.
- Adultos y niños desde los 6 meses de edad con trastornos crónicos de los sistemas pulmonar o cardiovascular, incluida asma.
- Adultos y niños desde los 6 meses de edad con enfermedades metabólicas crónicas tales como diabetes mellitus.
- Adultos y niños desde los 6 meses de edad con disfunción renal crónica.
- Adultos y niños desde los 6 meses de edad con inmunodeficiencias debido a enfermedad o medicamentos inmunosupresores (por ejemplo, citostáticos o corticosteroides) o radioterapia.
- Niños a partir de los 6 meses de edad que reciben medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico a largo plazo y, por lo tanto, pueden estar en riesgo de desarrollar el síndrome de Reye después infección por influenza.

Nueva dosificación / grupo etario:

Adultos: 0,5 mL

Población pediátrica: Niños desde los 6 meses a 17 años: 0,5 mL

Niños menores de 9 años que no han sido previamente vacunados con una vacuna estacional de la gripe: se debe administrarse una segunda dosis de 0,5 ml tras un intervalo mínimo de 4 semanas.

Lactantes menores de 6 meses de edad: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Influvac® Tetra en niños dentro de este grupo etario.

Método de administración:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vacunación debe realizarse mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda. Los sitios preferidos para la inyección intramuscular son el aspecto anterolateral de la pierna (o el músculo deltoides si la masa muscular es adecuada) en niños entre los 6 a 35 meses de edad, o en el músculo deltoides en niños mayores de 36 meses y adultos. Deben tomarse precauciones antes de manipular o administrar el medicamento

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia como solicita el interesado:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**

Nuevas indicaciones:

Profilaxis de la influenza; especialmente en pacientes que están en mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Influvac® Tetra está indicada para adultos y niños desde los 6 meses de edad. Influvac® Tetra debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

La vacunación es recomendada especialmente para las siguientes categorías de pacientes, dependiendo de las políticas de vacunación nacional:

- **Personas de 65 o más años, sin importar su estado de salud.**
- **Adultos y niños desde los 6 meses de edad con trastornos crónicos de los sistemas pulmonar o cardiovascular, incluida asma.**
- **Adultos y niños desde los 6 meses de edad con enfermedades metabólicas crónicas tales como diabetes mellitus.**
- **Adultos y niños desde los 6 meses de edad con disfunción renal crónica.**
- **Adultos y niños desde los 6 meses de edad con inmunodeficiencias debido a enfermedad o medicamentos inmunosupresores (por ejemplo, citostáticos o corticosteroides) o radioterapia.**
- **Niños a partir de los 6 meses de edad que reciben medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico a largo plazo y, por lo tanto, pueden estar en riesgo de desarrollar el síndrome de Reye después infección por influenza.**

Nueva dosificación / grupo etario:

Adultos: 0,5 mL

Población pediátrica: Niños desde los 6 meses a 17 años: 0,5 mL

Niños menores de 9 años que no han sido previamente vacunados con una vacuna estacional de la gripe: se debe administrarse una segunda dosis de 0,5 ml tras un intervalo mínimo de 4 semanas.

Lactantes menores de 6 meses de edad: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Influvac® Tetra en niños dentro de este grupo etario.

Método de administración:

La vacunación debe realizarse mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los sitios preferidos para la inyección intramuscular son el aspecto anterlateral de la pierna (o el músculo deltoides si la masa muscular es adecuada) en niños entre los 6 a 35 meses de edad, o en el músculo deltoides en niños mayores de 36 meses y adultos.

Deben tomarse precauciones antes de manipular o administrar el medicamento

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 8 basado del CCDS000649 allegado mediante radicado No. 20211140417.

3.4.2.2. REPATHA® 140 mg/ML

Expediente : 20087350
Radicado : 20211142199
Fecha : 21/07/2021
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Composición: Cada mL contiene 140 mg de Evolocumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Prevención de eventos cardiovasculares

En adultos mayores de 40 años con dislipidemias refractaria y enfermedad cardiovascular establecida, para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria.

Hiperlipidemia primaria

Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y dosis máximas toleradas de estatina para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren disminución adicional de colesterol ldl (ldl-c).

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y otras terapias hipolipemiantes (p.ej., estatinas, ezetimibe, aféresis de ldl) en adultos o adolescentes a partir de los 13 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (hofh) que requieren disminución adicional del colesterol ldl (ldl-c).

El efecto de evolocumab sobre la mortalidad cardiovascular no está determinado.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones y advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar repatha.

Si utiliza repatha en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol, por favor lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

Insuficiencia renal

La experiencia del uso con repatha en pacientes con insuficiencia renal severa (definida como $tfge < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) es limitada. Repatha se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se observó una reducción en la exposición total a evolocumab que puede dar lugar a una disminución del efecto sobre la reducción de los niveles de ldl-c. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase c de child-pugh) no se han estudiado. Repatha se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural seco

Repatha 140mg solución inyectable en jeringa prellenada: la cubierta de la aguja de la jeringa prellenada de vidrio está fabricada con caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Repatha 140mg solución inyectable en autoinyector prellenado: la cubierta de la aguja del autoinyector prellenado está hecho de caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene al menos 1 mmol (23mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Reacciones alérgicas

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (p. Ej., erupción, urticaria) en pacientes tratados con repatha, incluidas algunas que conllevaron a interrupción de la terapia. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, interrumpir el tratamiento con repatha, utilizar el tratamiento de referencia y monitorear hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la influencia de repatha sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 5, de Junio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211142199
- Información para Prescribir versión 5, de Junio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211142199

Nuevas indicaciones

Prevención de eventos cardiovasculares

REPATHA® está indicado en adultos mayores de 40 años con dislipidemia refractaria y enfermedad cardiovascular establecida, para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria.

Hiperlipidemia primaria

REPATHA está indicado como adyuvante de la dieta, solo o en combinación con otras terapias que disminuyen el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), en adultos con hiperlipidemia primaria, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH, por sus siglas en inglés) o enfermedad cardiovascular aterosclerótica, para reducir el LDL-C.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



REPATHA está indicado como adyuvante de la dieta, solo o en combinación con otras terapias hipolipemiantes, para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 10 años con HeFH para reducir el LDL-C.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

REPATHA está indicado como adyuvante de otras terapias que disminuyen el LDL-C en adultos o adolescentes a partir de los 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH, por sus siglas en inglés), para reducir el LDL-C.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis recomendada

- En adultos con enfermedad cardiovascular establecida o con hiperlipidemia primaria:

o La dosis recomendada de REPATHA es de 140 mg cada 2 semanas o de 420 mg una vez al mes administrada vía subcutánea [ver Dosis y administración]

o Si se modifican los regímenes de dosis, administrar la primera dosis del nuevo régimen en la siguiente fecha programada del régimen anterior.

- En pacientes pediátricos a partir de los 10 años con HeFH:

o La dosis recomendada de REPATHA es de 140 mg cada 2 semanas o de 420 mg una vez al mes administrada vía subcutánea [ver Dosis y administración].

o Si se modifican los regímenes de dosis, administrar la primera dosis del nuevo régimen en la siguiente fecha programada del régimen anterior.

- En pacientes con HoFH:

o La dosis inicial recomendada de REPATHA es 420 mg una vez al mes administrada vía subcutánea [ver Dosis y administración].

o La dosis se puede aumentar a 420 mg cada 2 semanas si no se alcanza una respuesta clínicamente significativa en 12 semanas.

o Los pacientes que reciban aféresis de lípidos pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada 2 semanas para que coincida con su calendario de aféresis. Administre REPATHA después de haber completado la sesión de aféresis.

- Evalúe el LDL-C cuando sea clínicamente apropiado. El efecto de disminución del LDL de REPATHA se puede medir desde las 4 semanas después del inicio del tratamiento.
- Al monitorear LDL-C en pacientes recibiendo 420 mg de REPATHA una vez al mes, tenga en cuenta que en algunos pacientes el LDL-C puede variar durante el intervalo de dosificación; se recomienda medir el LDL-C justo antes de la siguiente dosis programada [ver Estudios clínicos].

Dosis omitidas

Si se omite una de las dosis:

- Dentro de 7 días a partir de la dosis omitida, instruir al paciente para administrar REPATHA y que reanude el esquema original del paciente.

- Más de 7 días después de la dosis omitida:

o Para una de las dosis de cada 2 semanas, instruir al paciente para que espere hasta la siguiente dosis en el esquema original.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o Para una de las dosis mensuales, instruir al paciente para que administre la dosis y comience un esquema nuevo con base en esta fecha.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, ver Advertencias y Precauciones para pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Instrucciones importantes de administración

- Informe a los pacientes sensibles al látex que la cubierta de la aguja de la jeringa de vidrio prellenada de una sola dosis y del autoinyector prellenado de una sola dosis contienen caucho natural seco (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas en las personas sensibles al látex [ver Advertencias y precauciones].
- Entrene a los pacientes y/o cuidadores sobre cómo preparar y administrar REPATHA, de acuerdo con las Instrucciones de uso e instrúyalos para leer y seguir las Instrucciones de uso cada vez que utilicen REPATHA.
- Si REPATHA ha sido refrigerado, antes del uso, permita que REPATHA llegue a la temperatura ambiente por al menos 30 minutos para el autoinyector o jeringa prellenados [ver Cómo suministrar/Almacenar y manipular].
- Inspeccione visualmente REPATHA antes de la administración. REPATHA es una solución clara a opalescente, incolora a amarillo pálido. No usar si la solución está turbia o presenta alteración de la coloración o contiene partículas.
- Administrar REPATHA vía subcutánea dentro de las áreas del abdomen, muslo o la parte superior del brazo que no estén frágiles, con moretones, enrojecidas o endurecidas. Evitar aplicar la inyección en áreas con heridas o estrías. Rotar los sitios de inyección en cada administración.
- La dosis de 420 mg de REPATHA puede ser administrada:
o aplicando 3 inyecciones consecutivamente dentro de 30 minutos usando el autoinyector prellenado de una sola dosis o la jeringa prellenada de una sola dosis.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a evolocumab o a cualquiera de los excipientes. Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves, incluido angioedema, en pacientes tratados con REPATHA

Nuevas precauciones o advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar REPATHA.

Si utiliza REPATHA en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol, por favor lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se observó una reducción en la exposición total a evolocumab que puede dar lugar a una disminución del efecto sobre la reducción de los niveles de LDL-C. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no se han estudiado. REPATHA se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural seco

REPATHA 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada: La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada de vidrio está fabricada con caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

REPATHA 140 mg solución inyectable en autoinyector prellenado: la cubierta de la aguja del autoinyector prellenado está hecha de caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema, en pacientes tratados con REPATHA. Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad serias, interrumpir el tratamiento con REPATHA, utilizar el tratamiento de referencia y monitorear hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

La cubierta de la aguja de la jeringa de vidrio prellenada de una sola dosis y el autoinyector prellenado de una sola dosis contienen caucho natural seco (un derivado del látex) que puede provocar una reacción alérgica en las personas sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten también en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones de hipersensibilidad.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas en adultos con hiperlipidemia primaria

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a REPATHA en 8 ensayos controlados con placebo que incluyeron 2.651 pacientes tratados con REPATHA, incluidos 557 expuestos durante 6 meses y 515 expuestos durante 1 año (mediana de la duración del tratamiento de 12 semanas). La edad promedio de la población fue 57 años, 49% de la población eran mujeres, 85% blancos, 6% negros, 8% asiáticos y 2% de otras razas.

Reacciones adversas en un ensayo controlado de 52 semanas

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas, 599 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 56 años (rango: 22 a 75 años), 23% eran mayores de 65 años, 52% mujeres, 80% blancos, 8% negros, 6% asiáticos; 6% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 3% de los pacientes

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 2,2% de los pacientes tratados con REPATHA y 1% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento con REPATHA y que se presentó a una frecuencia mayor que con placebo fue mialgia (0,3% versus 0% para REPATHA y placebo, respectivamente).

Tabla 1. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que con placebo en un ensayo de 52 semanas

	Placebo (N = 302) %	REPATHA (N = 599) %
Nasofaringitis	9,6	10,5
Infección en las vías respiratorias altas	6,3	9,3
Influenza	6,3	7,5
Dolor de espalda	5,6	6,2
Reacciones en el área de inyección [†]	5,0	5,7
Tos	3,6	4,5
Infección en las vías urinarias	3,6	4,5
Sinusitis	3,0	4,2
Cefalea	3,6	4,0
Mialgia	3,0	4,0
Mareo	2,6	3,7
Dolor musculoesquelético	3,0	3,3
Hipertensión	2,3	3,2
Diarrea	2,6	3,0
Gastroenteritis	2,0	3,0

[†] incluye eritema, dolor, hematomas.

Reacciones adversas en siete ensayos controlados agrupados de 12 semanas

En siete ensayos agrupados, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciegos de 12 semanas, 993 pacientes recibieron 140 mg de REPATHA vía subcutánea cada 2 semanas y 1.059 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea mensualmente. La edad promedio fue 57 años (rango: 18 a 80 años), 29% eran mayores de 65 años, 49% mujeres, 85% blancos, 5% negros, 9% asiáticos; 5% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 1% de los pacientes tratados con REPATHA, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que con placebo en los estudios agrupados de 12 semanas



	Placebo (N = 1.224) %	REPATHA[†] (N = 2.052) %
Nasofaringitis	3,9	4,0
Dolor de espalda	2,2	2,3
Infección en las vías respiratorias altas	2,0	2,1
Artralgia	1,6	1,8
Náusea	1,2	1,8
Fatiga	1,0	1,6
Espasmos musculares	1,2	1,3
Infección en las vías urinarias	1,2	1,3

	Placebo (N = 1.224) %	REPATHA[†] (N = 2.052) %
Tos	0,7	1,2
Influenza	1,1	1,2
Contusión	0,5	1,0

[†]140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes combinados.

Reacciones adversas en ocho ensayos agrupados controlados (siete ensayos de 12 semanas y un ensayo de 52 semanas)

Las reacciones adversas descritas a continuación son de una combinación de un ensayo de 52 semanas y siete ensayos de 12 semanas. El promedio y la mediana de las duraciones de la exposición a REPATHA en esta combinación de ocho ensayos fueron 20 semanas y 12 semanas, respectivamente.

Reacciones locales en el área de inyección

Las reacciones en el área de inyección ocurrieron en 3,2% y 3,0% de los pacientes tratados con REPATHA y en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones más frecuentes en el área de inyección fueron eritema, dolor y hematomas. Las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones locales en el área de inyección en los pacientes tratados con REPATHA y los pacientes tratados con placebo fueron 0,1% y 0%, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron en 5,1% y 4,7% de los pacientes tratados con REPATHA y los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción (1,0% versus 0,5% para REPATHA y placebo, respectivamente), eczema (0,4% versus 0,2%), eritema (0,4% versus 0,2%) y urticaria (0,4% versus 0,1%).

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con HeFH

En un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego de 24 semanas, 157 pacientes pediátricos con HeFH recibieron al menos una dosis de REPATHA

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o de placebo; 104 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes [ver Estudios clínicos]. La edad promedio fue 13,7 años (rango: 10 a 17 años), 56% eran mujeres, 85% blancos, 1% negros, 1% asiáticos y 13% de otras razas; 8% identificados como etnicidad latina o hispana. El perfil de seguridad de REPATHA en este ensayo fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de REPATHA en pacientes adultos con HeFH. Las reacciones adversas frecuentes (mayor 5% de los pacientes tratados con REPATHA y ocurridas con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron nasofaringitis (11,5% REPATHA, 11,3% placebo), dolor de cabeza (10,6% REPATHA, 1,9% placebo), dolor orofaríngeo (6,7% REPATHA, 0,0% placebo), influenza (5,8% REPATHA, 3,8% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,8% REPATHA, 1,9% placebo).

Reacciones adversas en el estudio de desenlaces cardiovasculares

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de desenlaces cardiovasculares, 27.525 pacientes recibieron al menos una dosis de REPATHA o placebo [ver Estudios clínicos]. La edad promedio fue 62,5 años (rango: 40 a 86 años), 45% tenían 65 años o más, 9% tenían 75 años o más, 25% mujeres, 85% blancos, 2% negros y 10% asiáticos; 8% identificados como etnicidad hispana. Los pacientes fueron expuestos a REPATHA o placebo por una mediana de 24,8 meses; 91% de los pacientes estuvo expuesto por ≥ 12 meses, 54% estuvo expuesto por ≥ 24 meses y 5% estuvo expuesto por ≥ 36 meses.

El perfil de seguridad de REPATHA en este estudio fue generalmente consistente con el perfil de seguridad descrito anteriormente en los estudios controlados de 12 y 52 semanas que incluyeron pacientes con hiperlipidemia primaria. Las reacciones adversas frecuentes (\square 5% de los pacientes tratados con REPATHA y ocurriendo con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron diabetes mellitus (8,8% REPATHA, 8,2% placebo), nasofaringitis (7,8% REPATHA, 7,4% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,1% REPATHA, 4,8% placebo).

Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus en la línea de base, la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente durante el estudio fue 8,1% en los pacientes tratados con REPATHA comparados con 7,7% en los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones adversas en pacientes con HoFH

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 12 semanas, de 49 pacientes con HoFH, 33 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes [ver Estudios clínicos]. La edad promedio fue 31 años (rango: 13 a 57 años), 49% eran mujeres, 90% blancos, 4% asiáticos y 6% de otras razas. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos dos (6,1%) de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, incluyeron:

- Infección en las vías respiratorias altas (9,1% versus 6,3%)
- Influenza (9,1% versus 0%)
- Gastroenteritis (6,1% versus 0%)
- Nasofaringitis (6,1% versus 0%)

En un estudio de extensión multicéntrico, abierto, de 5 años, 106 pacientes con HoFH, incluidos 14 pacientes pediátricos, recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes o cada 2 semanas [ver Estudios clínicos]. La edad promedio fue 34 años (rango: 13 a 68 años), 51% eran mujeres, 80% blancos, 12% asiáticos, 1% nativos americanos y 7% de otras razas; 5% identificados como etnicidad latina o hispana. No se observaron nuevas reacciones adversas durante el estudio de extensión abierta.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunogenicidad

Como es el caso con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por muchos factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a REPATHA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros medicamentos puede ser mal interpretada.

Se ha evaluado la inmunogenicidad de REPATHA utilizando inmunoanálisis de detección por electroquimioluminiscencia en puente para detección de anticuerpos de unión anti-fármaco. Se realizó un ensayo biológico in vitro para detección de anticuerpos neutralizantes en los pacientes con resultados séricos positivos en el inmunoanálisis de detección.

En estudios clínicos agrupados controlados con placebo y con activo, 0,3% (48 de 17.992) de los pacientes adultos tratados con al menos una dosis de REPATHA tuvieron pruebas positivas para el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes con resultados séricos positivos para anticuerpos de unión fueron evaluados posteriormente y ningún paciente tuvo pruebas positivas para la presencia de anticuerpos neutralizantes.

No se detectó desarrollo de anticuerpos anti-evolocumab en ensayos clínicos de pacientes pediátricos tratados con REPATHA.

La presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco no afectó el perfil farmacocinético, la respuesta clínica o la seguridad de REPATHA.

Experiencia postcomercialización

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

- Reacciones de hipersensibilidad: Angioedema
- Enfermedad similar a la influenza.

Nuevas interacciones:

Estudios de interacción medicamentosa

En pacientes adultos coadministrados con un régimen de estatinas de alta intensidad se observó una disminución de aproximadamente 20% en la Cmax y el AUC de evolocumab. Esta diferencia no es clínicamente significativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que los estudios de soporte (HAUSER -RCT, HAUSER – OLE, TAUSSIG) para la modificación de la indicación y la ampliación del grupo etario incluyeron pacientes que recibían tratamiento no farmacológico

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitantes con estatinas y otros agentes hipolipemiantes, razón por la cual la sala recomienda aprobar las indicaciones y grupo etario para Evolucomab así:

Indicaciones terapéuticas

- **Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta:** Evolucomab (Repatha) está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como complemento a la dieta:
 - En combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien
 - Solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.
- **Hipercolesterolemia familiar homocigótica:** Evolucomab (Repatha) está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.
- **Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida:** Evolucomab (Repatha) está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica) para reducir el riesgo cardiovascular disminuyendo los niveles de C-LDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:
 - en combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o,
 - solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a evolocumab o a cualquiera de los excipientes. Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves, incluido angioedema, en pacientes tratados con REPATHA

Nuevas precauciones o advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar REPATHA.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si utiliza REPATHA en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol, por favor lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se observó una reducción en la exposición total a evolocumab que puede dar lugar a una disminución del efecto sobre la reducción de los niveles de LDL-C. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no se han estudiado. REPATHA se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural seco

REPATHA 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada: La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada de vidrio está fabricada con caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

REPATHA 140 mg solución inyectable en autoinyector prellenado: la cubierta de la aguja del autoinyector prellenado está hecha de caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema, en pacientes tratados con REPATHA. Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad serias, interrumpir el tratamiento con REPATHA, utilizar el tratamiento de referencia y monitorear hasta que los signos y síntomas se resuelvan. La cubierta de la aguja de la jeringa de vidrio prellenada de una sola dosis y el autoinyector prellenado de una sola dosis contienen caucho natural seco (un derivado del látex) que puede provocar una reacción alérgica en las personas sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten también en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones de hipersensibilidad.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas en adultos con hiperlipidemia primaria

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a REPATHA en 8 ensayos controlados con placebo que incluyeron 2.651 pacientes tratados con REPATHA, incluidos 557 expuestos durante 6 meses y 515 expuestos durante 1 año (mediana de la duración del tratamiento de 12 semanas). La edad promedio de la población fue 57 años, 49% de la población eran mujeres, 85% blancos, 6% negros, 8% asiáticos y 2% de otras razas.

Reacciones adversas en un ensayo controlado de 52 semanas

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas, 599 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 56 años (rango: 22 a 75 años), 23% eran mayores de 65 años, 52% mujeres, 80% blancos, 8% negros, 6% asiáticos; 6% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 3% de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 2,2% de los pacientes tratados con REPATHA y 1% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento con REPATHA y que se presentó a una frecuencia mayor que con placebo fue mialgia (0,3% versus 0% para REPATHA y placebo, respectivamente).

Tabla 1. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que con placebo en un ensayo de 52 semanas

	Placebo (N = 302) %	REPATHA (N = 599) %
Nasofaringitis	9,6	10,5
Infección en las vías respiratorias altas	6,3	9,3
Influenza	6,3	7,5
Dolor de espalda	5,6	6,2
Reacciones en el área de inyección [†]	5,0	5,7
Tos	3,6	4,5
Infección en las vías urinarias	3,6	4,5
Sinusitis	3,0	4,2
Cefalea	3,6	4,0
Mialgia	3,0	4,0
Mareo	2,6	3,7
Dolor musculoesquelético	3,0	3,3
Hipertensión	2,3	3,2
Diarrea	2,6	3,0
Gastroenteritis	2,0	3,0

[†] incluye eritema, dolor, hematomas.

Reacciones adversas en siete ensayos controlados agrupados de 12 semanas

En siete ensayos agrupados, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciegos de 12 semanas, 993 pacientes recibieron 140 mg de REPATHA vía subcutánea cada

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2 semanas y 1.059 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea mensualmente. La edad promedio fue 57 años (rango: 18 a 80 años), 29% eran mayores de 65 años, 49% mujeres, 85% blancos, 5% negros, 9% asiáticos; 5% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 1% de los pacientes tratados con REPATHA, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que con placebo en los estudios agrupados de 12 semanas

	Placebo (N = 1.224) %	REPATHA [†] (N = 2.052) %
Nasofaringitis	3,9	4,0
Dolor de espalda	2,2	2,3
Infección en las vías respiratorias altas	2,0	2,1
Artralgia	1,6	1,8
Náusea	1,2	1,8
Fatiga	1,0	1,6
Espasmos musculares	1,2	1,3
Infección en las vías urinarias	1,2	1,3

	Placebo (N = 1.224) %	REPATHA [†] (N = 2.052) %
Tos	0,7	1,2
Influenza	1,1	1,2
Contusión	0,5	1,0

[†]140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes combinados.

Reacciones adversas en ocho ensayos agrupados controlados (siete ensayos de 12 semanas y un ensayo de 52 semanas)

Las reacciones adversas descritas a continuación son de una combinación de un ensayo de 52 semanas y siete ensayos de 12 semanas. El promedio y la mediana de las duraciones de la exposición a REPATHA en esta combinación de ocho ensayos fueron 20 semanas y 12 semanas, respectivamente.

Reacciones locales en el área de inyección

Las reacciones en el área de inyección ocurrieron en 3,2% y 3,0% de los pacientes tratados con REPATHA y en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones más frecuentes en el área de inyección fueron eritema, dolor y hematomas. Las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones locales en el área de inyección en los pacientes tratados con REPATHA y los pacientes tratados con placebo fueron 0,1% y 0%, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron en 5,1% y 4,7% de los pacientes tratados con REPATHA y los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción (1,0% versus 0,5% para REPATHA y placebo, respectivamente), eczema (0,4% versus 0,2%), eritema (0,4% versus 0,2%) y urticaria (0,4% versus 0,1%).

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con HeFH

En un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego de 24 semanas, 157 pacientes pediátricos con HeFH recibieron al menos una dosis de REPATHA o de placebo; 104 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes [ver Estudios clínicos]. La edad promedio fue 13,7 años (rango: 10 a 17 años), 56% eran mujeres, 85% blancos, 1% negros, 1% asiáticos y 13% de otras razas; 8% identificados como etnicidad latina o hispana. El perfil de seguridad de REPATHA en este ensayo fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de REPATHA en pacientes adultos con HeFH. Las reacciones adversas frecuentes (mayor 5% de los pacientes tratados con REPATHA y ocurridas con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron nasofaringitis (11,5% REPATHA, 11,3% placebo), dolor de cabeza (10,6% REPATHA, 1,9% placebo), dolor orofaríngeo (6,7% REPATHA, 0,0% placebo), influenza (5,8% REPATHA, 3,8% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,8% REPATHA, 1,9% placebo).

Reacciones adversas en el estudio de desenlaces cardiovasculares

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de desenlaces cardiovasculares, 27.525 pacientes recibieron al menos una dosis de REPATHA o placebo [ver Estudios clínicos]. La edad promedio fue 62,5 años (rango: 40 a 86 años), 45% tenían 65 años o más, 9% tenían 75 años o más, 25% mujeres, 85% blancos, 2% negros y 10% asiáticos; 8% identificados como etnicidad hispana. Los pacientes fueron expuestos a REPATHA o placebo por una mediana de 24,8 meses; 91% de los pacientes estuvo expuesto por ≥ 12 meses, 54% estuvo expuesto por ≥ 24 meses y 5% estuvo expuesto por ≥ 36 meses.

El perfil de seguridad de REPATHA en este estudio fue generalmente consistente con el perfil de seguridad descrito anteriormente en los estudios controlados de 12 y 52 semanas que incluyeron pacientes con hiperlipidemia primaria. Las reacciones adversas frecuentes (\square 5% de los pacientes tratados con REPATHA y ocurriendo con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron diabetes mellitus (8,8% REPATHA, 8,2% placebo), nasofaringitis (7,8% REPATHA, 7,4% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,1% REPATHA, 4,8% placebo).

Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus en la línea de base, la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente durante el estudio fue 8,1% en los pacientes tratados con REPATHA comparados con 7,7% en los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones adversas en pacientes con HoFH

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 12 semanas, de 49 pacientes con HoFH, 33 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes [ver Estudios clínicos]. La edad promedio fue 31 años (rango: 13 a 57 años), 49% eran mujeres, 90% blancos, 4% asiáticos y 6% de otras razas. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos dos (6,1%) de los pacientes tratados

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con REPATHA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, incluyeron:

- Infección en las vías respiratorias altas (9,1% versus 6,3%)
- Influenza (9,1% versus 0%)
- Gastroenteritis (6,1% versus 0%)
- Nasofaringitis (6,1% versus 0%)

En un estudio de extensión multicéntrico, abierto, de 5 años, 106 pacientes con HoFH, incluidos 14 pacientes pediátricos, recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes o cada 2 semanas [ver Estudios clínicos]. La edad promedio fue 34 años (rango: 13 a 68 años), 51% eran mujeres, 80% blancos, 12% asiáticos, 1% nativos americanos y 7% de otras razas; 5% identificados como etnicidad latina o hispana. No se observaron nuevas reacciones adversas durante el estudio de extensión abierta.

Inmunogenicidad

Como es el caso con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por muchos factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a REPATHA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros medicamentos puede ser mal interpretada.

Se ha evaluado la inmunogenicidad de REPATHA utilizando inmunoanálisis de detección por electroquimioluminiscencia en puente para detección de anticuerpos de unión anti-fármaco. Se realizó un ensayo biológico in vitro para detección de anticuerpos neutralizantes en los pacientes con resultados séricos positivos en el inmunoanálisis de detección.

En estudios clínicos agrupados controlados con placebo y con activo, 0,3% (48 de 17.992) de los pacientes adultos tratados con al menos una dosis de REPATHA tuvieron pruebas positivas para el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes con resultados séricos positivos para anticuerpos de unión fueron evaluados posteriormente y ningún paciente tuvo pruebas positivas para la presencia de anticuerpos neutralizantes.

No se detectó desarrollo de anticuerpos anti-evolocumab en ensayos clínicos de pacientes pediátricos tratados con REPATHA.

La presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco no afectó el perfil farmacocinético, la respuesta clínica o la seguridad de REPATHA.

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de REPATHA posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con confiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Reacciones de hipersensibilidad: Angioedema
- Enfermedad similar a la influenza.

Nuevas interacciones:

Estudios de interacción medicamentosa

En pacientes adultos coadministrados con un régimen de estatinas de alta intensidad se observó una disminución de aproximadamente 20% en la Cmax y el AUC de evolocumab. Esta diferencia no es clínicamente significativa.

Sala recomienda ajustar el texto de la posología de acuerdo con el texto de las indicaciones recomendado en el presente concepto.

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

3.4.2.3. HEMLIBRA 150 mg/ mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20135003
Radicado : 20201212619 / 20211146288
Fecha : 27/07/2021
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
Cada mL contiene 150 mg de Emicizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con

Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII

Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII con respuesta inadecuada a dicho factor.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hemlibra: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al emicizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que registren el número de lote del producto cuando hemlibra se administre fuera de un centro de atención sanitaria.

Microangiopatía trombótica asociada a hemlibra y al CCPa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de microangiopatía trombótica cuando se administraron múltiples dosis de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa). El tratamiento de los eventos de microangiopatía trombótica incluyó el tratamiento sintomático, con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Se observaron signos de resolución de la microangiopatía trombótica en un plazo de una semana tras suspender el ccpa. Esta rápida resolución clínica difiere del curso clínico habitual observado en las microangiopatías trombóticas clásicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico atípico.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de microangiopatía trombótica cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos o signos analíticos compatibles con una microangiopatía trombótica e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se haya resuelto la microangiopatía trombótica. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse más adelante las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Tromboembolia asociada a hemlibra y al CCPA

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron múltiples dosis de ccpa. Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, el cual habitualmente requieren los eventos trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del CCPa

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra ccpa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos trombóticos e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se hayan resuelto los eventos trombóticos. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse a continuación las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Orientación sobre el uso de coagulantes antiinhibidores en pacientes que reciben profilaxis con hemlibra

El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con hemlibra.

Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y la pauta de administración de los coagulantes antiinhibidores, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con hemlibra

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del coagulante antiinhibidor necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con coagulantes antiinhibidores dependerán de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Se evitará utilizar el ccpa a no ser que no se cuente con otras opciones o alternativas terapéuticas. Si el ccpa está indicado en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, la dosis inicial no debe exceder las 50 u/kg. Si la hemorragia no se controla con una dosis inicial de ccpa de hasta 50 u/kg, deben administrarse dosis adicionales de ccpa bajo orientación o supervisión médica, y la dosis total de ccpa no debe exceder las 100 u/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El médico que trate al paciente debe sopesar cuidadosamente el riesgo de microangiopatía trombótica y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con ccpa más allá de las 100 u/kg iniciales en las primeras 24 horas.

En ensayos clínicos, no se ha observado ningún caso de microangiopatía trombótica o de eventos trombóticos en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra al usar solamente el factor VII activado humano recombinante (rfVIIa).

Se debe seguir la orientación posológica del coagulante antiinhibidor durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con hemlibra.

Interferencia en las pruebas de coagulación

Hemlibra afecta al análisis del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y a todos los análisis basados en el ttpa, como el ensayo de una etapa de la actividad del factor VIII (v. Tabla 1, a continuación). Así pues, los resultados de las pruebas de coagulación basadas en el ttpa en pacientes que hayan recibido profilaxis con hemlibra no deben usarse para vigilar la actividad de hemlibra, para determinar la dosis en caso de reposición de factores o de anticoagulación, ni para determinar los títulos de inhibidores del factor viii. En la tabla 1 se presentan las pruebas analíticas no afectadas por hemlibra.

Tabla 1 resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por hemlibra

Resultados afectados por hemlibra resultados no afectados por hemlibra

Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) tiempo de coagulación activado pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el ttpa resistencia a la proteína c activada basada en el ttpa pruebas de bethesda (coagulativas) de los títulos de inhibidores del fviii tiempo de trombinap pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de protrombinap pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor VIII *inmunoanálisis (p. Ej.: enzimo inmunoanálisis de adsorción, métodos turbidométricos) pruebas de bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del fviii pruebas genéticas de factores de la coagulación

* pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del f VIII en el apartado de interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Abuso y dependencia del fármaco

Hemlibra no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia de que el tratamiento con hemlibra provoque un aumento de reacciones adversas que puedan afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005347 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:

- Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII
- Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de (2021), numeral 3.4.2.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:

- Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII
- Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII como tratamiento alternativo.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

3.4.2.4. HEMLIBRA 30 mg/ 1 mL

Expediente : 20152900
Radicado : 20201212623 / 20211147466
Fecha : 28/07/2021
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada mL contiene 30 mg de Emicizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con

Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII
Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIIIi < 1%) sin inhibidores del factor VIII con respuesta inadecuada a dicho factor.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hemlibra: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al emicizumab o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que registren el número de lote del producto cuando hemlibra se administre fuera de un centro de atención sanitaria.

Microangiopatía trombótica asociada a hemlibra y al CCPa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de microangiopatía trombótica cuando se administraron múltiples dosis de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa). El tratamiento de los eventos de microangiopatía trombótica incluyó el tratamiento sintomático, con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Se observaron signos de resolución de la microangiopatía trombótica en un plazo de una semana tras suspender el ccpa. Esta rápida resolución clínica difiere del curso clínico habitual observado en las microangiopatías trombóticas clásicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico atípico.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de microangiopatía trombótica cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del ccpa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos o signos analíticos compatibles con una microangiopatía trombótica e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se haya resuelto la microangiopatía trombótica. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse más adelante las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Tromboembolia asociada a hemlibra y al CCPa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron múltiples dosis de ccpa. Ningún caso

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precisó tratamiento anticoagulante, el cual habitualmente requieren los eventos trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del CCPa.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra ccpa. El médico debe suspender de inmediato la administración del ccpa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos trombóticos e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se hayan resuelto los eventos trombóticos. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse a continuación las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Orientación sobre el uso de coagulantes antiinhibidores en pacientes que reciben profilaxis con hemlibra

El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con hemlibra.

Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y la pauta de administración de los coagulantes antiinhibidores, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con hemlibra.

Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del coagulante antiinhibidor necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con coagulantes antiinhibidores dependerán de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Se evitará utilizar el ccpa a no ser que no se cuente con otras opciones o alternativas terapéuticas. Si el ccpa está indicado en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, la dosis inicial no debe exceder las 50 u/kg. Si la hemorragia no se controla con una dosis inicial de ccpa de hasta 50 u/kg, deben administrarse dosis adicionales de ccpa bajo orientación o supervisión médica, y la dosis total de ccpa no debe exceder las 100 u/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El médico que trate al paciente debe sopesar cuidadosamente el riesgo de microangiopatía trombótica y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con ccpa más allá de las 100 u/kg iniciales en las primeras 24 horas.

En ensayos clínicos, no se ha observado ningún caso de microangiopatía trombótica o de eventos trombóticos en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra al usar solamente el factor VII activado humano recombinante (rfVIIa).

Se debe seguir la orientación posológica del coagulante antiinhibidor durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con hemlibra.

Interferencia en las pruebas de coagulación

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemlibra afecta al análisis del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y a todos los análisis basados en el ttpa, como el ensayo de una etapa de la actividad del factor VIII (v. Tabla 1, a continuación). Así pues, los resultados de las pruebas de coagulación basadas en el ttpa en pacientes que hayan recibido profilaxis con hemlibra no deben usarse para vigilar la actividad de hemlibra, para determinar la dosis en caso de reposición de factores o de anticoagulación, ni para determinar los títulos de inhibidores del factor VIII. En la tabla 1 se presentan las pruebas analíticas no afectadas por hemlibra.

Tabla 1 resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por hemlibra

Resultados afectados por hemlibra resultados no afectados por hemlibra

Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) tiempo de coagulación activado pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el ttpa presencia a la proteína c activada basada en el ttpa pruebas de bethesda (coagulativas) de los títulos de inhibidores del fviii tiempo de trombin pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de protrombin pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor VIII* inmunoanálisis (p. Ej.: enzimo inmunoanálisis de adsorción, métodos turbidométricos) pruebas de bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del fviii pruebas genéticas de factores de la coagulación

*pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del fviii en el apartado de interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Abuso y dependencia del fármaco

Hemlibra no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia de que el tratamiento con hemlibra provoque un aumento de reacciones adversas que puedan afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008058 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:

- Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII
- Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de (2021), numeral 3.4.2.10., la Sala

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación así:

Nuevas indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:

- Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII
- Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII como tratamiento alternativo.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

**3.4.2.5. BENLYSTA 120MG POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
BENLYSTA 400MG POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20048122 / 20066631
Radicado : 20211146502 / 20211146512
Fecha : 27/07/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial (1.5mL) contiene 120mg de Belimumab
Cada vial (5mL) contiene 400mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Belimumab está indicado como terapia complementaria en pacientes de 12 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a benlysta.
Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células b y ciclofosfamida
No se ha estudiado benlysta en combinación con tratamientos dirigidos a las células b o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células b o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves, y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de benlysta. Los pacientes tratados con benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con sle recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (pml por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (pml) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con sle que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo benlysta. El diagnóstico de pml debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la pml es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir pml puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumococcica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fueron similares en pacientes con sle recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de benlysta.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de benlysta en la fertilidad humana. En estudios realizados en animales, no se han evaluado los efectos en la fertilidad masculina y femenina.

Embarazo

Existen datos limitados acerca del uso de benlysta en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios formales. Los anticuerpos inmunoglobulina g (igg), incluyendo belimumab, pueden atravesar la placenta. Benlysta debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Si se quiere garantizar la prevención del embarazo, las mujeres en edad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados mientras se utiliza benlysta y por lo menos cuatro meses después del último tratamiento con benlysta.

Los estudios realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a toxicidad materna, embarazo o desarrollo embrionario. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a reducciones reversibles en el recuento de células b en monos lactantes. Se debe monitorear una disminución de células b en los lactantes de madres tratadas y dependiendo de los resultados, considerar el retrasar la vacunación con virus vivos. La reducción de células b en lactantes puede también interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de benlysta durante la lactancia. No existen datos acerca de la excreción de belimumab en la leche humana, o de la absorción sistémica de belimumab después de la ingestión. Aunque, belimumab se excretó en la leche de monos macacos, la literatura publicada sugiere que el consumo de leche materna en neonatos humanos y lactantes no resulta en absorción clínicamente significativa de anticuerpos igg maternos hacia la circulación.

Se recomienda tomar una decisión acerca del tratamiento con benlysta en madres en lactancia, tomando en cuenta la importancia de la lactancia para el lactante y la importancia del fármaco para la madre, y cualquier potencial efecto adverso por belimumab para el lactante o por la condición materna subyacente.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS18/IP115 de 18 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211146502 / 20211146512
- Información para Prescribir versión GDS18/IP115 de 18 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211146502 / 20211146512

Nuevas indicaciones:

BENLYSTA está indicado como:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Terapia complementaria en pacientes de 12 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente lupus activo severo del sistema nervioso central.
- Tratamiento de la nefritis lúpica en pacientes adultos que están recibiendo terapia estándar.

Nueva dosificación / grupo etario:

Polvo para concentrado para solución para infusión.
Polvo blanco a blanquecino.

BENLYSTA se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración (véase Uso y Manejo).

BENLYSTA debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

BENLYSTA debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

BENLYSTA no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA.

Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA.

Adultos

SLE

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Nefritis lúpica

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los Días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

SLE

El régimen de dosificación recomendado para niños de 12 años en adelante es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños menores de 5 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños menores de 5 años con SLE.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nefritis lúpica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños y adolescentes con nefritis lúpica activa.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia renal. BENLYSTA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Nuevas precauciones o advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B

No se ha estudiado BENLYSTA en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B. Se debe tener precaución si se coadministra BENLYSTA con otros tratamientos dirigidos a las células B.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de BENLYSTA puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de BENLYSTA y administrarse un tratamiento médico apropiado.

Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo (véase Reacciones adversas).

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Se ha observado demora en el inicio de reacciones de hipersensibilidad aguda. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA. Los pacientes tratados con BENLYSTA deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado también reacciones de hipersensibilidad no agudas de tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. En estudios clínicos controlados, las infecciones fatales fueron raras, pero comparados con placebo, ocurrieron más frecuentemente en pacientes recibiendo BENLYSTA. En general, la incidencia de infecciones serias fue similar entre los grupos de BENLYSTA y de placebo (véase Reacciones Adversas). Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con BENLYSTA deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión de la terapia inmunosupresora. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de BENLYSTA en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicidas) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg (véase Reacciones adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva o signos y síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o a otro especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de PML, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con BENLYSTA y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo BENLYSTA.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna neumocócica 23 valente, las respuestas inmunológicas a los diferentes serotipos en general fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que BENLYSTA no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de BENLYSTA.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Nuevas reacciones adversas:

Adultos

Se ha evaluado la seguridad de BENLYSTA en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo; se ha evaluado la seguridad en pacientes con nefritis lúpica en un estudio intravenoso controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición en 674 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas), y 556 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía subcutánea (200 mg una vez por semana hasta 52 semanas). La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes con SLE. Los datos reflejan una exposición adicional en 224 pacientes con nefritis lúpica que recibieron BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg hasta por 104 semanas). También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común ≥ 1 en 10

Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10

No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis,	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis,	
	infección del tracto urinario	infección vírica del tracto respiratorio superior	
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de la sangre y tejido linfático</i>		Leucopenia	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Migraña	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea y náuseas		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades	
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>			Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, y que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria u otro exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA, y que requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Se han observado retraso de varias horas después de la infusión, en el inicio de reacciones de hipersensibilidad agudas, y recurrencia



de reacciones clínicamente significativas después de la resolución inicial de síntomas a continuación del tratamiento apropiado. Se han observado reacciones de hipersensibilidad no agudas tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En los estudios clínicos pre-registro de SLE intravenoso, la incidencia general de infecciones fue 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

En el estudio de seguridad de SLE aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas, posterior a la comercialización (BEL115467) que evaluó la mortalidad y eventos específicos adversos en adultos, las infecciones graves ocurrieron en 3.7% de los pacientes recibiendo BENLYSTA 10 mg/kg por vía intravenosa y en 4.1% de los pacientes recibiendo placebo. Las infecciones fatales ocurrieron en 0.45% (9/2002) de los pacientes recibiendo BENLYSTA y en 0.15% (3/2001) de los pacientes recibiendo placebo, mientras que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue 0.50% (10/2002) en pacientes recibiendo belimumab y 0.40% (8/2001) en pacientes recibiendo placebo.

En el estudio de nefritis lúpica, los pacientes estuvieron recibiendo una terapia estándar de base (ver Estudios Clínicos) y la incidencia total de infecciones fue del 82% en pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 76% en pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones graves en el 13.8% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 17.0% de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones mortales en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron placebo.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos de SLE intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de BENLYSTA y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de BENLYSTA (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de BENLYSTA); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En perspectiva, en el estudio posterior a la comercialización de SLE, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia general de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo BENLYSTA y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios de SLE intravenoso no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio clínico subcutáneo de SLE, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Niños de 5 años en adelante.

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de 52 semanas de un estudio controlado con placebo en el que 53 pacientes con LES recibieron belimumab intravenoso 10 mg/kg los días 0, 14, 28 y luego cada 28 días, con antecedentes de tratamientos concomitantes. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en estudios clínicos en pacientes adultos.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con BENLYSTA.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que en el estudio BEL114054 los pacientes que tenían proteinuria basal más de 3 gramos no obtuvieron beneficio adicional con belimumab al tratamiento de base, por tanto, recomienda aprobar la modificación de la indicación así:

Nuevas indicaciones:

BENLYSTA está indicado como:

- **Terapia complementaria en pacientes de 12 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente lupus activo severo del sistema nervioso central.**
- **Tratamiento de la nefritis lúpica con proteinuria menor a 3 gr en pacientes adultos que están recibiendo terapia estándar.**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones.

Nueva dosificación / grupo etario:

**Polvo para concentrado para solución para infusión.
Polvo blanco a blanquecino.**

BENLYSTA se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración (véase Uso y Manejo).

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



BENLYSTA debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

BENLYSTA debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

BENLYSTA no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA.

Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA.

Adultos

SLE

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Nefritis lúpica

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los Días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

SLE

El régimen de dosificación recomendado para niños de 12 años en adelante es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños menores de 5 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños menores de 5 años con SLE.

Nefritis lúpica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños y adolescentes con nefritis lúpica activa.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



BENLYSTA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Nuevas precauciones o advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B

No se ha estudiado BENLYSTA en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B. Se debe tener precaución si se coadministra BENLYSTA con otros tratamientos dirigidos a las células B.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de BENLYSTA puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de BENLYSTA y administrarse un tratamiento médico apropiado.

Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo (véase Reacciones adversas).

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Se ha observado demora en el inicio de reacciones de hipersensibilidad aguda. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA. Los pacientes tratados con BENLYSTA deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado también reacciones de hipersensibilidad no agudas de tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. En estudios clínicos controlados, las infecciones fatales fueron raras, pero comparados con placebo, ocurrieron más frecuentemente en pacientes recibiendo BENLYSTA. En general, la incidencia de infecciones serias fue similar entre los grupos de BENLYSTA y de placebo (véase Reacciones Adversas). Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con BENLYSTA deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión de la terapia inmunosupresora. Los médicos deben

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tener precaución al considerar el uso de BENLYSTA en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicidas) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg (véase Reacciones adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva o signos y síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o a otro especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de PML, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con BENLYSTA y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo BENLYSTA.

Debido a su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna neumocócica 23 valente, las respuestas inmunológicas a los diferentes serotipos en general fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que BENLYSTA no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de BENLYSTA.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Nuevas reacciones adversas:

Adultos

Se ha evaluado la seguridad de BENLYSTA en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo; se ha evaluado la seguridad en pacientes con nefritis lúpica en un estudio intravenoso controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición en 674 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas), y 556 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía subcutánea (200 mg una vez por semana hasta 52 semanas). La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes con SLE. Los datos reflejan una exposición adicional en 224 pacientes con nefritis lúpica que recibieron BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg hasta por 104 semanas). También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común ≥ 1 en 10

Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10

No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis,	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis,	
	infección del tracto urinario	infección vírica del tracto respiratorio superior	
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de la sangre y tejido linfático</i>		Leucopenia	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Migraña	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea y náuseas		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades	
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>			Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, y que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria u otro exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA, y que requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Se han observado retraso de varias horas después de la infusión, en el inicio de reacciones de hipersensibilidad agudas, y recurrencia



de reacciones clínicamente significativas después de la resolución inicial de síntomas a continuación del tratamiento apropiado. Se han observado reacciones de hipersensibilidad no agudas tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En los estudios clínicos pre-registro de SLE intravenoso, la incidencia general de infecciones fue 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

En el estudio de seguridad de SLE aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas, posterior a la comercialización (BEL115467) que evaluó la mortalidad y eventos específicos adversos en adultos, las infecciones graves ocurrieron en 3.7% de los pacientes recibiendo BENLYSTA 10 mg/kg por vía intravenosa y en 4.1% de los pacientes recibiendo placebo. Las infecciones fatales ocurrieron en 0.45% (9/2002) de los pacientes recibiendo BENLYSTA y en 0.15% (3/2001) de los pacientes recibiendo placebo, mientras que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue 0.50% (10/2002) en pacientes recibiendo belimumab y 0.40% (8/2001) en pacientes recibiendo placebo.

En el estudio de nefritis lúpica, los pacientes estuvieron recibiendo una terapia estándar de base (ver Estudios Clínicos) y la incidencia total de infecciones fue del 82% en pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 76% en pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones graves en el 13.8% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 17.0% de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones mortales en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron placebo.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos de SLE intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de BENLYSTA y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de BENLYSTA (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de BENLYSTA); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En perspectiva, en el estudio posterior a la comercialización de SLE, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia general de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo BENLYSTA y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios de SLE intravenoso no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo de SLE, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.
Niños de 5 años en adelante.

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de 52 semanas de un estudio controlado con placebo en el que 53 pacientes con LES recibieron belimumab intravenoso 10 mg/kg los días 0, 14, 28 y luego cada 28 días, con antecedentes de tratamientos concomitantes. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en estudios clínicos en pacientes adultos.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con BENLYSTA. En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, hidroxiclороquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

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

**3.4.2.6. OPDIVO® 40 MG / 4 ML
OPDIVO® 100 MG/10 ML**

Expediente : 20108161 / 20091924
Radicado : 20211150544 / 20211150467
Fecha : 30/07/2021
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40mg de Nivolumab
Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.
Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes.

Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes.

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2).

Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses).

Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

Opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides,

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal

Opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses).

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

Opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses).

Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina ?grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Suspender opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides.

Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés) alogénico.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Opdivo con ipilimumab

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones a la infusión

Opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

Opdivo con ipilimumab

En los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del hsct alogénico tras opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron hsct alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a hsct alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del hsct alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (gvhd) severa o refractaria. Se reportó gvhd aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó gvhd hiperaguda, definida como gvhd ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (vod) hepática en un paciente, quien recibió hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por gvhd y falla multi-orgánica.

Otros casos de vod hepática tras el hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de pd-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de gvhd hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el hsct alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como gvhd hiperaguda, gvhd aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, vod hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo.

uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la igr4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina g4 (igg4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Una función central de la vía pd-1/pd-l1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones pd-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en período de lactancia

Resumen del riesgo

Se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo.

Hombres y mujeres en edad fértil

Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate-141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más.

No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

OPDIVO® (nivolumab) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

360 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o 240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas. Nivolumab en combinación con quimioterapia se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en unadosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune:

Hipofisitis:

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal:

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo:

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1:

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina \geq Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab:

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rabdomiólisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión:

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab:

En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

Después de valorar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente, nivolumab en combinación con quimioterapia debe usarse con precaución en pacientes con estado funcional ECOG ≥ 2 , metástasis del sistema nervioso central no tratadas, enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada, o afecciones médicas que requieren inmunosupresión sistémica debido a que estos pacientes se excluyeron del estudio clínico pivotal en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las reacciones adversas más comunes notificadas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético. Se presentaron reacciones adversas mortales en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia que incluyeron neumonitis, neutropenia febril, accidente cerebrovascular, toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, shock séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis en vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada.

Se presentaron reacciones adversas serias en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia que incluyeron vómitos, neumonía, anemia, pirexia, diarrea, neutropenia febril y neumonitis.

Se presentaron anomalías hematológicas y bioquímicas de laboratorio en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, que incluyeron neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia, hipopotasemia, hiponatremia, incremento de la enzima aspartato aminotransferasa, hiperglucemia, incremento de la alanina aminotransferasa e hiperbilirrubinemia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado que explique la aparente inconsistencia en los resultados observados con nivolumab en el estudio ATTRACTION-4 versus el estudio CHECKMATE 649, puesto que en el primero no se

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observaron diferencias significativas en el desenlace de sobrevida global cuando el agente de referencia, nivolumab, se adiciona a la quimioterapia con capecitabina/oxaliplatino en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, avanzado/metastásico.

3.4.2.7. HUMIRA® AC

Expediente : 20108951
Radicado : 20201190055 / 20211160484
Fecha : 12/08/2021
Interesado : AbbVie SAS

Composición:
Cada mL contiene 100mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Adultos

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

Artritis temprana.

Espondilitis anquilosante: Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES.

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

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

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

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis ulcerativa: Humira®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

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

Uveítis: Humira®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

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

Enfermedad de Crohn en pediatría

Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Humira®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Humira®AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a humira®AC o a cualquiera de sus excipientes.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predisuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira®AC antes de comenzar la terapia.

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

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira®AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira®AC. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira®ac .

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira®ac , de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira®ac en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira®ac . A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Humira®ac deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira®AC .
+ según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras infecciones oportunistas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del tnf son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del tnf en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por vhb, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del tnf en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del vhb y que requieren tratamiento con bloqueadores del tnf deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del tnf para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Humira® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira®ac en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira®ac debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

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

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira®ac. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira®ac.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos uva (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Humira®ac.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira®ac e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira®ac. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira®ac. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Humira®ac en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de farmes biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de adalimumab con otros farmaes biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con ar tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira®ac.

Los pacientes que se tratan con Humira®ac pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del tnf una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Humira®ac en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos autoinmunes

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Humira® puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira® a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira®, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005329 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS 03320720, Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211160484
- Información para prescribir CCDS 03320720, Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211160484

Nuevas indicaciones:

Adultos

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

Artritis temprana.

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

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

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Colitis ulcerativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias

Hidradenitis supurativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. HUMIRA®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

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

Enfermedad de Crohn en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Uveítis Pediátrica

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate)

Colitis ulcerativa pediátrica

HUMIRA®AC está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 5 años de edad y mayores, con colitis ulcerativa activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

Colitis ulcerativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación recomendada

Adultos

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

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de HUMIRA®AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

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

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

Colitis Ulcerativa

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

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

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

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

Psoriasis en Placa

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

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la dosis. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hidradenitis supurativa

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

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

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

Uveitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con humira en monoterapia

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La dosis de HUMIRA®AC recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 1. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular.

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde los 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis es basada en el peso corporal (Tabla 2). HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con Artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
15 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes con enfermedad de Crohn desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 3. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4
<40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg en la semana 0 y• 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg en la semana 0 y• 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Algunos pacientes se pueden beneficiar al incrementar la dosis si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o hay una respuesta inadecuada con la dosificación de mantenimiento.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- <40 kg: 20 mg cada semana
- Mayor o igual que 40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg en semanas alternas

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

Psoriasis en Placa Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Peso del Paciente	Régimen de dosis
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas.
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas.

Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con HUMIRA®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.
Hidradenitis Supurativa en adolescentes

No existen estudios clínicos con Humira en pacientes adolescentes con Hidradenitis Supurativa (HS). La posología de Humira en estos pacientes ha sido predicha usando modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de HUMIRA®AC en pacientes adolescentes con hidradenitis supurativa desde 12 años de edad que pesan al menos 30 Kg, es 80 mg a la semana 0, seguida por 40 mg cada 2 semanas, empezando en la semana 1 vía inyección subcutánea.

HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

En pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a Humira 40 mg cada dos semanas, se puede considerar un incremento en la frecuencia de la dosis a 40mg cada semana o 80 mg en semanas alternas.

Si es necesario puede considerarse el uso de antibióticos durante el tratamiento con HUMIRA®AC. Es recomendable que el paciente debiera usar un enjuague antiséptico

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tópico en sus lesiones de HS con una frecuencia diaria durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Una terapia continua más allá de las 12 semanas debiera considerarse en un paciente que no muestre mejora en este periodo de tiempo.

Si el tratamiento es interrumpido, HUMIRA®AC podría ser reiniciado como se considere apropiado.

El balance beneficio/riesgo del tratamiento continuo a largo plazo debiera ser evaluado periódicamente.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 12 años.

Uveitis Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con Uveitis crónica no infecciosa con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate), está basada en el peso corporal (Tabla 5). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones. HUMIRA®AC puede ser usado en combinación con metrotexato o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Tabla 5. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con Uveitis.

Peso del paciente	Régimen de Dosis
<30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

Cuando HUMIRA®AC es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 2 años.

Colitis ulcerativa pediátrica

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 5 a 17 años de edad con colitis ulcerativa está basada en el peso corporal (Tabla 6). Humira se administra vía inyección subcutánea. Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 6. Dosis de Humira para colitis ulcerativa pediátrica.



Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4*
<40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg en la semana 0 y• 40 mg en la semana 2	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg en semanas alterna o• 20 mg cada semana
≥40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg en la semana 0 y• 80 mg en la semana 2	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg en semanas alterna o• 40 mg cada semana

*Los pacientes pediátricos que cumplen 18 años de edad utilizando Humira deben continuar con su dosis de mantenimiento prescrita.

La terapia continuada más allá de 8 semanas debe considerarse cuidadosamente en pacientes que no muestran signos de respuesta dentro de este período de tiempo.

Los pacientes que experimentan una reagudización de la enfermedad después de iniciar la terapia de mantenimiento pueden beneficiarse de una dosis única de reinducción de 80 mg (< 40 kg) o 160 mg (mayor o igual que 40 kg), seguido de dosificación de mantenimiento.

No hay uso relevante de Humira en esta indicación, en niños menores a 5 años.

Preparación de HUMIRA®AC

HUMIRA®AC debe utilizarse según la guía y supervisión médica. Los pacientes pueden autoinyectarse HUMIRA®AC si su médico determina su conveniencia y con seguimiento médico, si es necesario, después de entrenamiento adecuado en las técnicas de inyección subcutánea.

Los sitios de autoinyección incluyen el muslo o el abdomen. Deben rotarse los sitios de inyección. Las nuevas inyecciones nunca deberán aplicarse en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

Antes de su administración, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

HUMIRA®AC no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Todo producto no utilizado o el material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediatría

HUMIRA®AC no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con HUMIRA®AC en pacientes

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pediátricos para otras indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis en placa pediátrica, uveitis pediátrica y colitis ulcerativa pediátrica.

Geriatría

Del número total de sujetos en los estudios clínicos llevados a cabo con HUMIRA®AC, el 9.4% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente 2.0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Para esta población no se requieren ajustes en la dosificación.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 7 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 7: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo
	Poco común	(incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares
		Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico,

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular,

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en
Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	sangre) Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal
	Poco común	Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
	Común	Dolor en el pecho, Edema.
	Poco común	Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Hidradenitis supurativa

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveitis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

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

Reacciones adversas específicas

Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 pacienteaño durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa. No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58.4 paciente-año durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con uveítis.

No se observaron neoplasias en 93 pacientes pediátricos con una exposición de 65.3 paciente-año durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con colitis ulcerativa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de HUMIRA®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ ULN ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

En el estudio controlado de Fase 3 de Humira en pacientes con colitis ulcerativa pediátrica (N=93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N=31) y una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N=32), después de una dosificación de inducción ajustada al peso corporal de 2.4 mg/kg (máximo 160 mg) en la Semana 0 y Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=63), o una dosis de inducción de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) a la Semana 0, placebo a la Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=30), las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.1% (1/93) de pacientes.

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

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab

Experiencia Postcomercialización

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Tabla 8: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas (**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de (2021), numeral 3.4.2.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de la indicación “Colitis ulcerativa pediátrica”_solicitada por el interesado así:

Nuevas indicaciones:

Adultos

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

Artritis temprana.

Espondilitis Anquilosante: HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa Espondiloartritis axial no

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

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

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

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

Colitis ulcerativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias

Hidradenitis supurativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. HUMIRA®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

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

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad de Crohn en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Uveítis Pediátrica

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate)

Colitis ulcerativa pediátrica

HUMIRA®AC está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 5 años de edad y mayores, con colitis ulcerativa activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

Colitis ulcerativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación recomendada

Adultos

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

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas (Opcional).

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad de Crohn

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

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

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

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

Colitis Ulcerativa

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

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

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

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

Psoriasis en Placa

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la dosis. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa

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

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

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

Uveítis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con humira en monoterapia

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de HUMIRA®AC recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 1. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular.

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde los 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis es basada en el peso corporal (Tabla 2). HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con Artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
15 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes con enfermedad de Crohn desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4
<40 Kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en la semana 0 y • 40 mg en la semana 2 	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg en la semana 0 y • 80 mg en la semana 2 	40 mg en semanas alternas

Algunos pacientes se pueden beneficiar al incrementar la dosis si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o hay una respuesta inadecuada con la dosificación de mantenimiento.

- <40 kg: 20 mg cada semana
- Mayor o igual que 40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg en semanas alternas

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

Psoriasis en Placa Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Peso del Paciente	Régimen de dosis
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas.
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas.

Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con HUMIRA®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hidradenitis Supurativa en adolescentes

No existen estudios clínicos con Humira en pacientes adolescentes con Hidradenitis Supurativa (HS). La posología de Humira en estos pacientes ha sido predicha usando modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de HUMIRA®AC en pacientes adolescentes con hidradenitis supurativa desde 12 años de edad que pesan al menos 30 Kg, es 80 mg a la semana 0, seguida por 40 mg cada 2 semanas, empezando en la semana 1 vía inyección subcutánea.

HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

En pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a Humira 40 mg cada dos semanas, se puede considerar un incremento en la frecuencia de la dosis a 40mg cada semana o 80 mg en semanas alternas.

Si es necesario puede considerarse el uso de antibióticos durante el tratamiento con HUMIRA®AC. Es recomendable que el paciente debiera usar un enjuague antiséptico tópico en sus lesiones de HS con una frecuencia diaria durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Una terapia continua más allá de las 12 semanas debiera considerarse en un paciente que no muestre mejora en este periodo de tiempo.

Si el tratamiento es interrumpido, HUMIRA®AC podría ser reiniciado como se considere apropiado.

El balance beneficio/riesgo del tratamiento continuo a largo plazo debiera ser evaluado periódicamente.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 12 años.

Uveitis Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con Uveitis crónica no infecciosa con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate), está basada en el peso corporal (Tabla 5). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones. HUMIRA®AC puede ser usado en combinación con metrotexato o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Tabla 5. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con Uveitis.

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso del paciente	Régimen de Dosis
<30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

Cuando HUMIRA®AC es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 2 años.

Colitis ulcerativa pediátrica

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 5 a 17 años de edad con colitis ulcerativa está basada en el peso corporal (Tabla 6). Humira se administra vía inyección subcutánea. Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 6. Dosis de Humira para colitis ulcerativa pediátrica.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4*
<40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg en la semana 0 y• 40 mg en la semana 2	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg en semanas alterna o• 20 mg cada semana
≥40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg en la semana 0 y• 80 mg en la semana 2	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg en semanas alterna o• 40 mg cada semana

*Los pacientes pediátricos que cumplen 18 años de edad utilizando Humira deben continuar con su dosis de mantenimiento prescrita.

La terapia continuada más allá de 8 semanas debe considerarse cuidadosamente en pacientes que no muestran signos de respuesta dentro de este período de tiempo.

Los pacientes que experimentan una reagudización de la enfermedad después de iniciar la terapia de mantenimiento pueden beneficiarse de una dosis única de reinducción de 80 mg (< 40 kg) o 160 mg (mayor o igual que 40 kg), seguido de dosificación de mantenimiento.

No hay uso relevante de Humira en esta indicación, en niños menores a 5 años.

Preparación de HUMIRA®AC

HUMIRA®AC debe utilizarse según la guía y supervisión médica. Los pacientes pueden autoinyectarse HUMIRA®AC si su médico determina su conveniencia y con seguimiento médico, si es necesario, después de entrenamiento adecuado en las técnicas de inyección subcutánea.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los sitios de autoinyección incluyen el muslo o el abdomen. Deben rotarse los sitios de inyección. Las nuevas inyecciones nunca deberán aplicarse en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

Antes de su administración, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

HUMIRA®AC no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Todo producto no utilizado o el material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediatría

HUMIRA®AC no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con HUMIRA®AC en pacientes pediátricos para otras indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis en placa pediátrica, uveítis pediátrica y colitis ulcerativa pediátrica.

Geriatría

Del número total de sujetos en los estudios clínicos llevados a cabo con HUMIRA®AC, el 9.4% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente 2.0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Para esta población no se requieren ajustes en la dosificación.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveítis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que descontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 7 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 7: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	(Incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipotasemia elevación del ácido úrico,

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular,

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepato biliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor músculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	sangre) Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal
	Poco común	Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
	Común	Dolor en el pecho, Edema.
	Poco común	Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Hidradenitis supurativa

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

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

Reacciones adversas específicas

Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 pacienteaño durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).



Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 pacienteaño durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58.4 pacienteaño durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con uveítis.

No se observaron neoplasias en 93 pacientes pediátricos con una exposición de 65.3 pacienteaño durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con colitis ulcerativa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 pacienteaño entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 pacienteaño en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de HUMIRA®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones $ALT \geq 3 \times ULN$ ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

En el estudio controlado de Fase 3 de Humira en pacientes con colitis ulcerativa pediátrica (N=93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N=31) y una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N=32), después de una dosificación de inducción ajustada al peso corporal de 2.4 mg/kg (máximo 160 mg) en la Semana 0 y Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=63), o una dosis de inducción de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) a la Semana 0, placebo a la Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=30), las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 1.1% (1/93) de pacientes.

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

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab

Experiencia Postcomercialización

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

Tabla 8: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas (**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

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

3.4.2.8. PASURTA 70 mg/mL

Expediente : 20147822

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201027108 / 20201029215 / 20211050773 / 20211162477
Fecha : 13/08/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 70mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: (Del Registro)

Para profilaxis en pacientes adultos con migraña episódica (4-14 días por mes de síntomas de migraña), en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005343 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211162477
- Información para Prescribir versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211162477
- Declaración sucinta v2.3 versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211162477

Nuevas indicaciones:

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes, que hayan presentado eficacia inadecuada o pobre tolerabilidad a por lo menos tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una o una inyección subcutánea de 140 mg.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas contraindicaciones:

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha informado sobre el desarrollo de hipertensión y el empeoramiento de la hipertensión preexistente después del uso de erenumab en el entorno posterior a la comercialización. Muchos de los pacientes tenían hipertensión preexistente o factores de riesgo de hipertensión. Hubo casos que requirieron tratamiento farmacológico y, en algunos casos, hospitalización. La hipertensión puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero se informó con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a la administración de la dosis. En la mayoría de los casos, la aparición o el empeoramiento de la hipertensión se informó después de la primera dosis. Erenumab se suspendió en muchos de los casos notificados.

Monitoree a los pacientes tratados con erenumab para detectar hipertensión de nueva aparición o empeoramiento de la hipertensión preexistente, y considere si se justifica la interrupción de erenumab si la evaluación no logra establecer una etiología alternativa.

Estreñimiento

Durante el uso comercial se han notificado casos de estreñimiento con complicaciones graves luego del uso de Pasurta. Hubo casos que requirieron hospitalización, e incluso algunos en los que fue necesaria una intervención quirúrgica. En la mayoría de estos casos, la aparición del estreñimiento se informó después de la primera dosis de Pasurta; sin embargo, los pacientes también presentaron estreñimiento más adelante durante el tratamiento. En la mayoría de los casos notificados de estreñimiento con complicaciones graves se suspendió la administración de Pasurta. El estreñimiento fue una de las

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas más frecuentes (hasta el 3%) notificadas en los estudios clínicos [véase el apartado REACCIONES ADVERSAS].

Monitoree a los pacientes tratados con Pasurta para detectar estreñimiento severo y tratarlos según proceda clínicamente. El uso concurrente de medicamentos asociados a una disminución de la motilidad gastrointestinal puede aumentar el riesgo de estreñimiento más severo y la posibilidad de aparición de complicaciones relacionadas con el estreñimiento.

Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Tabla 1. Reacciones adversas con Pasurta



Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuentes	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuentes	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b

a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 de severidad (leve) y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Estreñimiento

En el período comparativo con placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso comercial de Pasurta luego de su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones se comunican

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento con complicaciones graves [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES], ulceración de la mucosa oral.

Trastornos vasculares: Hipertensión [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumábcicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-erenumábcicos durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante in vitro) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos anti-erenumábcicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Nuevas interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de (2021), numeral 3.4.2.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas indicaciones:

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes, que hayan presentado eficacia inadecuada o pobre tolerabilidad a por lo menos tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una o una inyección subcutánea de 140 mg.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas contraindicaciones:

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha informado sobre el desarrollo de hipertensión y el empeoramiento de la hipertensión preexistente después del uso de erenumab en el entorno posterior a la comercialización. Muchos de los pacientes tenían hipertensión preexistente o factores de riesgo de hipertensión. Hubo casos que requirieron tratamiento farmacológico y, en algunos casos, hospitalización. La hipertensión puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero se informó con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a la administración de la dosis. En la mayoría de los casos, la aparición o el empeoramiento de la hipertensión se informó después de la primera dosis. Erenumab se suspendió en muchos de los casos notificados.

Monitoree a los pacientes tratados con erenumab para detectar hipertensión de nueva aparición o empeoramiento de la hipertensión preexistente, y considere si se justifica la interrupción de erenumab si la evaluación no logra establecer una etiología alternativa.

Estreñimiento

Durante el uso comercial se han notificado casos de estreñimiento con complicaciones graves luego del uso de Pasurta. Hubo casos que requirieron hospitalización, e incluso algunos en los que fue necesaria una intervención quirúrgica. En la mayoría de estos casos, la aparición del estreñimiento se informó después de la primera dosis de Pasurta; sin embargo, los pacientes también presentaron estreñimiento más adelante durante el tratamiento. En la mayoría de los casos notificados de estreñimiento con complicaciones graves se suspendió la administración de Pasurta. El estreñimiento fue una de las reacciones adversas más frecuentes (hasta el 3%) notificadas en los estudios clínicos [véase el apartado REACCIONES ADVERSAS].

Monitoree a los pacientes tratados con Pasurta para detectar estreñimiento severo y tratarlos según proceda clínicamente. El uso concurrente de medicamentos asociados a una disminución de la motilidad gastrointestinal puede aumentar el riesgo de estreñimiento más severo y la posibilidad de aparición de complicaciones relacionadas con el estreñimiento.

Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$)."

Tabla 1. Reacciones adversas con Pasurta

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuentes	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)
Trastornos muscular esqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuentes	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b

^a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 de severidad (leve) y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Estreñimiento

En el período comparativo con placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso comercial de Pasurta luego de su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento con complicaciones graves [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES], ulceración de la mucosa oral.

Trastornos vasculares: Hipertensión [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumábcicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-erenumábcicos

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante in vitro) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos antiereenumabicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Nuevas interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020, la información para prescribir versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 y la declaración sucinta v2.3 versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegados mediante radicado No. 20211162477.

3.4.2.9. XOLAIR 150MG XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE 75MG /0.5ML XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE 150MG /1ML

Expediente : 19953339 / 20094435 / 20104049
Radicado :
20201145293 / 20211164009
20211010268 / 20211162388

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



20211010271 / 20211163339

Fecha : 17/08/2021 // 13/08/2021 // 17/08/2021

Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 150 mg de Omalizumab
Cada 0,5 mL contiene 75 mg de Omalizumab
Cada mL contiene 150 mg de Omalizumab

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable
Solución inyectable
Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea, que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas: como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra xolair. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas. Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab. Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo iii) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgiás, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso. Parasitosis: la ige puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con xolair. Generales: xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo. Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia e o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas. Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria. Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre xolair a estos pacientes. No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual. Recomendación al usuario: este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Jeringa precargada, individuos sensibles al látex: el capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de xolair en jeringa precargada en personas sensibles al latex.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008162, 2021008334 y 2021008335 respectivamente, emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto NPI ref N/A de 11 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20211164009 / 20211162388 / 20211163339
- Información para Prescribir NPI ref N/A de 11 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20211164009 / 20211162388 / 20211163339
- Declaración Sucinta NSS ref N/A de 11 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20211164009 / 20211162388 / 20211163339

Nuevas indicaciones:

Asma alérgica

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSC-PN)

Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSC-PN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas



IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

*En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)										
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200*
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225
>100-200											375
>200-300										375	525
>300-400									450	525	
>400-500							375	375	525	600	
>500-600						375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis				
>1100-1200	300	300	450	525	600						
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

*En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

Posología en la urticaria espontánea crónica

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años.

En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección. La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario. Las instrucciones completas de uso figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección. A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave. Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones alérgicas

Acta No. 19 de 2021 SEMNINIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario ejercer cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas. Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Nuevas Reacciones Adversas:

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*: En niños de 6 a <12 años.

** : Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

Pólipos nasales

Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia.



Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135	
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes

Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$),



frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio alto	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacción adversa: Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial

Anafilaxia

En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados Descripción de eventos adversos seleccionados En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cánceres

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia. Los casos observados eran infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente,

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

Nuevas interacciones:

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración del omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre el omalizumab y los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma, los pólipos nasales o la UEC.

Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β_2 inhalados de acción rápida o prolongada, modificadores de los leucotrienos, teofilina y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos antiasmáticos habituales afectasen la seguridad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair combinado con la inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Pólipos nasales

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó asociado a un aerosol de mometasona intranasal, de acuerdo al protocolo. Entre las medicaciones concomitantes que se usaron

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frecuentemente se encuentran otros corticoesteroides intranasales, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos y anestésicos locales nasales. No hubo indicios de que estos medicamentos usados habitualmente para los pólipos nasales afectasen la seguridad de Xolair.

Urticaria espontánea crónica

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (anti-H1 o anti-H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del ya descrito en pacientes con asma alérgica.

Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los anti-H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de (2021), numeral 3.4.2.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la ampliación de indicaciones, así:

Nuevas indicaciones:

Asma alérgica

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCPN): Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSC-PN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de dosificación / grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reevaluar periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

*En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)											
	≥20- 25'	>25-30'	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200'	
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3											225
>100-200												375
>200-300										375	525	
>300-400									450	525		
>400-500							375	375	525	600		
>500-600						375	450	450	600			
>600-700		225			375	450	450	525				
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600				
>800-900	225	225	300	375	450	525	600					
>900-1000	225	300	375	450	525	600						
>1000-1100	225	300	375	450	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis					
>1100-1200	300	300	450	525	600							
>1200-1300	300	375	450	525								
>1300-1500	300	375	525	600								

En los ensayos clínicos pivotales de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

Posología en la urticaria espontánea crónica

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años.

En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección. La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario. Las instrucciones completas de uso figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección. A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave. Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario ejercer cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas. Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Nuevas Reacciones Adversas:

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*: En niños de 6 a <12 años.

** : Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pólipos nasales

Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia.

Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135	
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes

Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio alto	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacción adversa:



Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial

Anafilaxia

En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitopenia

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados Descripción de eventos adversos seleccionados En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cánceres

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia. Los casos observados eran infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 añospaciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

Nuevas interacciones:

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración del omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre el omalizumab y los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma, los pólipos nasales o la UEC.

Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β_2 inhalados de acción rápida o prolongada, modificadores de los leucotrienos, teofilina y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos antiasmáticos habituales afectasen la seguridad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair combinado con la inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Pólipos nasales

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó asociado a un aerosol de mometasona intranasal, de acuerdo al protocolo. Entre las medicaciones concomitantes que se usaron frecuentemente se encuentran otros corticoesteroides intranasales, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos y anestésicos locales nasales. No hubo indicios de que estos medicamentos usados habitualmente para los pólipos nasales afectasen la seguridad de Xolair.

Urticaria espontánea crónica

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (anti-H1 o anti-H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del ya descrito en pacientes con asma alérgica.

Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los anti-H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab.

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

3.4.2.10. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509

Radicado : 20201216113 / 20211165009

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 18/08/2021
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.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer Esofágico

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa. (Acta 8 de 2021 numeral 3.4.2.2.)
Carcinoma de células renales

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005348 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.9, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto 032021b fecha revisión 11-ago-2021 allegado mediante radicado No. 20211165009
- Información para Prescribir 032021b fecha revisión 11-ago-2021 allegado mediante radicado No. 20211165009

Nuevas indicaciones:

Melanoma

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

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

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma de células renales

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

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA, 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 (CPS ≥ 10) según lo determinado por una prueba validada.

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

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

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

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

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

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

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

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

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

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o >3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

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

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

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

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

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



Terapia de combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Carcinoma de células renales

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

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Cáncer de mama triple negativo

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

Experiencia post- comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de (2021), numeral 3.4.2.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas indicaciones:

Melanoma

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

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

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

Carcinoma de células renales

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

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA, 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 (CPS ≥ 10) según lo determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin Clásico

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL por sus siglas en inglés) recidivante o refractario.

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con Cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad microsatelital (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad microsatélital (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) [ver Estudios clínicos] en CRC no resecable o metastásico

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

Pacientes Pediátricos

Para cHL, la dosis recomendada de KEYTRUDA en pacientes pediátricos es de 2 mg/Kg (hasta un máximo de 200 mg), administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

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

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

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

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

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

Modificaciones de la dosis

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

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

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

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

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o >3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

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

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

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

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

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

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.

Terapia de combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Carcinoma de células renales

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

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con

Acta No. 19 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Cáncer de mama triple negativo

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

Experiencia post- comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

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

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 JIVI® 500 UI JIVI® 1000 UI JIVI® 2000 UI

Expediente : 20146404 / 20165314 / 20165312
Radicado : 20201257197 / 20201257199 / 20201257200
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor VIII Antihemofílico Pegilado (Damoctocog alfa pegol)
Cada vial contiene 1000 UI de Factor VIII Antihemofílico Pegilado (Damoctocog alfa pegol)
Cada vial contiene 2000 UI de Factor VIII Antihemofílico Pegilado (Damoctocog alfa pegol)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes tratados anteriormente (PTA) $>0 = 12$ años de edad con hemofilia A severa (FVIII $<1\%$). No está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201257197 / 20201257199 / 20201257200
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201257197 / 20201257199 / 20201257200

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasis deben ser individualizadas acorde a las necesidades del paciente (peso, severidad del trastorno de la función hemostática, sitio y grado/severidad del sangrado y nivel de factor VIII deseado).

El efecto clínico del factor VIII es el elemento más importante para evaluar la eficacia del tratamiento. Podría ser necesario administrar más Jivi del estimado para poder obtener resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no logra producir los niveles esperados de factor VIII o si el sangrado no es controlado después de la administración de la dosis calculada, se deberá sospechar la presencia de un inhibidor circulante o de anticuerpos contra PEG en el paciente.

Cada vial de Jivi está etiquetado con la potencia de factor VIII expresada en UI. La potencia declarada en la etiqueta se basa en el ensayo cromogénico.

La dosis máxima total recomendada por infusión es de aproximadamente 6000 UI (redondeada al tamaño del vial).

Tratamiento a demanda

La dosis requerida de Jivi es determinada usando la siguiente fórmula:

Dosis requerida (UI) = peso corporal (kg) x elevación deseada del factor VIII (en % de la normalidad o en UI/dL) x recíproco de la recuperación esperada/observada.

La dosis necesaria para lograr la hemostasis depende del tipo y la severidad del episodio de sangrado.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos la actividad de factor VIII no deberá caer por debajo del nivel de actividad en plasma dado (en % de la normalidad o en UI/dL) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede utilizarse para guiar la dosificación en los episodios de sangrado.

Tabla 1: Guía para el tratamiento a demanda y el control de los episodios de sangrado

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en adolescentes y adultos

Grado de la hemorragia o del evento hemorrágico	Nivel requerido de actividad de factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de administración (horas)	Duración de la terapia
Menor (por ejemplo, hemartrosis temprana, hemorragia muscular menor o sangrados orales)	20-40	Repetir cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva el sangrado
Moderado (por ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos)	30-60	Repetir la infusión cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva el sangrado
Mayor (por ejemplo, hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastrointestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado en los espacios retrofaríngeo o retroperitoneal, sangrado en la vaina del músculo psoas-iliaco o hemorragia que ponga en peligro la vida o una extremidad)	60-100	Repetir la infusión cada 8-24 horas	Hasta que se resuelva el sangrado

Manejo perioperatorio

Se proporciona una guía para la dosificación de Jivi durante una cirugía (manejo perioperatorio) en la Tabla 2. Se deberá considerar mantener una actividad de factor VIII que caiga dentro de (o supere) el rango diana.

Tabla 2: Guía para el manejo perioperatorio (durante cirugía) en adolescentes y adultos

Tipo de cirugía	Nivel requerido de actividad de factor VIII (% o UI/dl)	Frecuencia de administración (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor (por ejemplo, extracción dental)	30-60 (antes y después de la operación)	Cada 24 horas	Al menos 1 día hasta que haya sanado
Mayor (por ejemplo, cirugía intracraneal, intraabdominal, intratorácica o de reemplazo articular)	80-100 (antes y después de la operación)	Repetir dosis cada 12-24 horas	Hasta que la herida haya sanado adecuadamente y posteriormente por un mínimo de 7 días adicionales manteniendo una actividad de factor VIII de 30-60% (UI/dL)

Tratamiento profiláctico

Todas las decisiones de tratamiento para identificar los regímenes de tratamiento profiláctico apropiados deberán ser guiadas por el criterio clínico con base en las características y la respuesta al tratamiento del paciente individual.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El régimen para profilaxis es el siguiente:

- 45-60 UI/kg cada 5 días.

Con base en las características clínicas de los pacientes, el régimen para profilaxis también puede ser uno de los siguientes:

- 60 UI/kg cada 7 días o
- 30-40 UI/kg dos veces por semana.

Monitoreo del tratamiento

Se aconseja que durante el curso del tratamiento se efectúe una determinación apropiada de los niveles de factor VIII a fin de confirmar que se hayan alcanzado los niveles adecuados de dicho factor. La respuesta de los pacientes individuales al factor VIII puede variar, mostrando éste diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal podría necesitar un ajuste en los pacientes con peso bajo o con sobrepeso. En el caso particular de las intervenciones quirúrgicas mayores, efectúe un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de un análisis de la coagulación (actividad de factor VIII en plasma).

Al emplear in vitro el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) basado en el ensayo de coagulación de una etapa para determinar la actividad de factor VIII en muestras de sangre de pacientes, los resultados de la actividad de factor VIII en plasma pueden verse afectados de manera significativa tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo, lo cual puede traducirse en una sobreestimación o una subestimación de la actividad de factor VIII.

Es posible emplear ensayos cromogénicos para medir de manera precisa la actividad de factor VIII de Jivi; sin embargo, puede haber discrepancias significativas entre los resultados obtenidos mediante un TTPa basado en el ensayo de coagulación de una etapa y los obtenidos mediante el ensayo cromogénico. Esto es importante al monitorear la actividad de factor VIII de Jivi y al cambiar de laboratorio y/o cambiar los reactivos utilizados en el ensayo. Por lo tanto, la idoneidad del ensayo deberá ser verificada.

Para los productos de factor VIII modificados de acción prolongada, se sabe que los resultados del ensayo de coagulación de una etapa son altamente dependientes del estándar de referencia y del reactivo de TTPa utilizado, lo cual se traduce en una sobreestimación o una subestimación de la actividad de factor VIII. Un estudio de campo ha indicado que la actividad de factor VIII de Jivi puede medirse de manera precisa en plasma usando ya sea un ensayo de sustrato cromogénico (CS) validado o un ensayo de coagulación de una etapa (OS). En dicho estudio de campo, los ensayos de una etapa específicos basados en sílice subestimaron la actividad de factor VIII de Jivi en muestras de plasma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el Acta 4 de 2018 Numeral 3.4.1 que el apartado de posología del medicamento factor VIII pegilado (JIVI) queda así:

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasis deben ser individualizadas acorde a las necesidades del paciente (peso, severidad del trastorno de la función hemostática, sitio y grado/severidad del sangrado y nivel de factor VIII deseado).

El efecto clínico del factor VIII es el elemento más importante para evaluar la eficacia del tratamiento. Podría ser necesario administrar más Jivi del estimado para poder obtener resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no logra producir los niveles esperados de factor VIII o si el sangrado no es controlado después de la administración de la dosis calculada, se deberá sospechar la presencia de un inhibidor circulante o de anticuerpos contra PEG en el paciente.

Cada vial de Jivi está etiquetado con la potencia de factor VIII expresada en UI. La potencia declarada en la etiqueta se basa en el ensayo cromogénico.

La dosis máxima total recomendada por infusión es de aproximadamente 6000 UI (redondeada al tamaño del vial).

Tratamiento a demanda

La dosis requerida de Jivi es determinada usando la siguiente fórmula:

Dosis requerida (UI) = peso corporal (kg) x elevación deseada del factor VIII (en % de la normalidad o en UI/dL) x recíproco de la recuperación esperada/observada.

La dosis necesaria para lograr la hemostasis depende del tipo y la severidad del episodio de sangrado.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos la actividad de factor VIII no deberá caer por debajo del nivel de actividad en plasma dado (en % de la normalidad o en UI/dL) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede utilizarse para guiar la dosificación en los episodios de sangrado.

Tabla 1: Guía para el tratamiento a demanda y el control de los episodios de sangrado en adolescentes y adultos



Grado de la hemorragia o del evento hemorrágico	Nivel requerido de actividad de factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de administración (horas)	Duración de la terapia
Menor (por ejemplo, hemartrosis temprana, hemorragia muscular menor o sangrados orales)	20-40	Repetir cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva el sangrado
Moderado (por ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos)	30-60	Repetir la infusión cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva el sangrado
Mayor (por ejemplo, hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastrointestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado en los espacios retrofaríngeo o retroperitoneal, sangrado en la vaina del músculo psoas-iliaco o hemorragia que ponga en peligro la vida o una extremidad)	60-100	Repetir la infusión cada 8-24 horas	Hasta que se resuelva el sangrado

Manejo perioperatorio

Se proporciona una guía para la dosificación de Jivi durante una cirugía (manejo perioperatorio) en la Tabla 2. Se deberá considerar mantener una actividad de factor VIII que caiga dentro de (o supere) el rango diana.

Tabla 2: Guía para el manejo perioperatorio (durante cirugía) en adolescentes y adultos

Tipo de cirugía	Nivel requerido de actividad de factor VIII (% o UI/dl)	Frecuencia de administración (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor (por ejemplo, extracción dental)	30-60 (antes y después de la operación)	Cada 24 horas	Al menos 1 día hasta que haya sanado
Mayor (por ejemplo, cirugía intracraneal, intraabdominal, intratorácica o de reemplazo articular)	80-100 (antes y después de la operación)	Repetir dosis cada 12-24 horas	Hasta que la herida haya sanado adecuadamente y posteriormente por un mínimo de 7 días adicionales manteniendo una actividad de factor VIII de 30-60% (UI/dL)

Tratamiento profiláctico

Todas las decisiones de tratamiento para identificar los regímenes de tratamiento profiláctico apropiados deberán ser guiadas por el criterio clínico con base en las características y la respuesta al tratamiento del paciente individual.



El régimen para profilaxis es el siguiente:

- 45-60 UI/kg cada 5 días.

Con base en las características clínicas de los pacientes, el régimen para profilaxis también puede ser uno de los siguientes:

- 60 UI/kg cada 7 días o
- 30-40 UI/kg dos veces por semana.

Monitoreo del tratamiento

Se aconseja que durante el curso del tratamiento se efectúe una determinación apropiada de los niveles de factor VIII a fin de confirmar que se hayan alcanzado los niveles adecuados de dicho factor. La respuesta de los pacientes individuales al factor VIII puede variar, mostrando éste diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal podría necesitar un ajuste en los pacientes con peso bajo o con sobrepeso. En el caso particular de las intervenciones quirúrgicas mayores, efectúe un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de un análisis de la coagulación (actividad de factor VIII en plasma).

Al emplear in vitro el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) basado en el ensayo de coagulación de una etapa para determinar la actividad de factor VIII en muestras de sangre de pacientes, los resultados de la actividad de factor VIII en plasma pueden verse afectados de manera significativa tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo, lo cual puede traducirse en una sobreestimación o una subestimación de la actividad de factor VIII.

Es posible emplear ensayos cromogénicos para medir de manera precisa la actividad de factor VIII de Jivi; sin embargo, puede haber discrepancias significativas entre los resultados obtenidos mediante un TTPa basado en el ensayo de coagulación de una etapa y los obtenidos mediante el ensayo cromogénico. Esto es importante al monitorear la actividad de factor VIII de Jivi y al cambiar de laboratorio y/o cambiar los reactivos utilizados en el ensayo. Por lo tanto, la idoneidad del ensayo deberá ser verificada.

Para los productos de factor VIII modificados de acción prolongada, se sabe que los resultados del ensayo de coagulación de una etapa son altamente dependientes del estándar de referencia y del reactivo de TTPa utilizado, lo cual se traduce en una sobreestimación o una subestimación de la actividad de factor VIII. Un estudio de campo ha indicado que la actividad de factor VIII de Jivi puede medirse de manera precisa en plasma usando ya sea un ensayo de sustrato cromogénico (CS) validado o un ensayo de coagulación de una etapa (OS). En dicho estudio de campo, los ensayos de una etapa específicos basados en sílice subestimaron la actividad de factor VIII de Jivi en muestras de plasma.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1.1 y la información Versión 1.1 para prescribir allegado mediante radicado No. 20201257197 / 20201257199 / 20201257200.

3.5.2. GARDASIL® 9 VACUNA RECOMBINANTE NONVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Expediente : 20093269

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20211142298
Fecha : 21/07/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia SAS

Composición:

Proteína LI VPH tipo 6: 30mcg/ 0,5 mL Proteína LI VPH tipo 11: 40mcg/ 0,5 mL Proteína LI VPH tipo 16: 60mcg/ 0,5 mL Proteína LI VPH tipo 18: 40mcg/ 0,5 mL Proteína LI VPH tipo 31: 20mcg/ 0,5 mL Proteína LI VPH tipo 33: 20mcg/ 0,5 mL Proteína LI VPH tipo 45: 20mcg/ 0,5 mL Proteína LI VPH tipo 52: 20mcg/ 0,5 mL Proteína LI VPH tipo 58: 20mcg/ 0,5 mL

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Gardasil®9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el virus papiloma humano (vph).

Gardasil® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el vph tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el vph tipos 6 y 11

Y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el vph tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

- neoplasia intraepitelial cervical (nic) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (ais)
- neoplasia intraepitelial cervical (nic) grado 1
- neoplasia intraepitelial vulvar (niv) grado 2 y grado 3
- neoplasia intraepitelial vaginal (niva) grado 2 y grado 3
- niv grado 1 y niva grado 1
- neoplasia intraepitelial anal (nia) grado 1, 2, y 3

Gardasil® 9 está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones persistentes y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de vph incluidos en la vacuna:

- cáncer anal causado por el vph tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el vph tipos 6 y 11

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el vph tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

- neoplasia intraepitelial anal (nia) grado 1, 2, y 3

Contraindicaciones: (Del Registro)

Gardasil® 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a gardasil® 9 o gardasil® o cualquiera de los principios inactivos en cualquiera de las vacunas.

Los individuos que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de gardasil® 9 o gardasil® no deben recibir dosis adicionales de gardasil® 9.

Precauciones y advertencias:

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con gardasil® 9 no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta vacuna no está destinada para utilizarse para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cánceres cervical, vulvar, vaginal, o anal; nic, niv, niva, o nia.

Esta vacuna no protegerá frente a las enfermedades que no son causadas por el vph.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico apropiado siempre debe estar disponible de inmediato en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después de cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. El síncope, algunas veces asociado con caídas, ha ocurrido después de la vacunación contra el vph. Por lo tanto, se debe observar cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de gardasil® 9.

La decisión de administrar o retardar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la severidad de los síntomas y su etiología. Fiebre leve en sí y la infección respiratoria superior leve no son generalmente contraindicaciones de la vacunación.

Los individuos con una capacidad de respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por virus de inmunodeficiencia humana (vih), u otras causas, pueden tener una reducción en la respuesta de anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir sangrado después de una administración intramuscular en estos individuos.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión 032020 rev 062021 allegado mediante radicado No. 20211142298
- Información para Prescribir versión 032020 rev 062021 allegado mediante radicado No. 20211142298

Nuevas contraindicaciones:

GARDASIL® 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad ya sea a GARDASIL® 9 o a GARDASIL® o a cualquiera de los ingredientes inactivos en cualquiera de las vacunas.

Los individuos que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de GARDASIL® 9 o GARDASIL® no deben recibir dosis adicionales de GARDASIL® 9.

Nuevas precauciones o advertencias:

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con GARDASIL® 9 no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta vacuna no está indicada para el tratamiento de lesiones activas en genitales externos; de cánceres cervical, vulvar, vaginal o anal; NIC, NIV, NIVa, o NIA.

Esta vacuna no protege contra enfermedades que no sean causadas por VPH.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe tenerse disponible tratamiento médico adecuado, en caso de que se presenten reacciones anafilácticas poco frecuentes después de administrar la vacuna.

Puede haber un síncope (desvanecimiento) posterior a cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Ha ocurrido síncope, algunas veces asociado con caída, después de la vacunación contra VPH. Por lo tanto, los vacunados deben permanecer en observación cuidadosa durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL® 9.

La decisión de administrar o posponer la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y de su etiología. La febrícula por sí misma y las infecciones leves de las vías respiratorias altas no son en general contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con una respuesta inmune deficiente, ya sea por el empleo de tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, pueden tener una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna debe administrarse con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación ya que puede ocurrir hemorragia después de la inyección intramuscular en estos individuos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar como solicita el interesado

Nuevas contraindicaciones:

GARDASIL® 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad ya sea a GARDASIL® 9 o a GARDASIL® o a cualquiera de los ingredientes inactivos en cualquiera de las vacunas.

Los individuos que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de GARDASIL® 9 o GARDASIL® no deben recibir dosis adicionales de GARDASIL® 9.

Nuevas precauciones o advertencias:

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con GARDASIL® 9 no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está indicada para el tratamiento de lesiones activas en genitales externos; de cánceres cervical, vulvar, vaginal o anal; NIC, NIV, NIVa, o NIA.

Esta vacuna no protege contra enfermedades que no sean causadas por VPH.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe tenerse disponible tratamiento médico adecuado, en caso de que se presenten reacciones anafilácticas poco frecuentes después de administrar la vacuna.

Puede haber un síncope (desvanecimiento) posterior a cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Ha ocurrido síncope, algunas veces asociado con caída, después de la vacunación contra VPH. Por lo tanto, los vacunados deben permanecer en observación cuidadosa durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL® 9.

La decisión de administrar o posponer la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y de su etiología. La febrícula por sí misma y las infecciones leves de las vías respiratorias altas no son en general contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con una respuesta inmune deficiente, ya sea por el empleo de tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, pueden tener una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna debe administrarse con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación ya que puede ocurrir hemorragia después de la inyección intramuscular en estos individuos.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 032020 rev 062021 y la información para precibir versión 032020 rev 062021 allegados mediante radicado No. 20211142298.

**3.5.3 TAFINLAR® 75 mg
TAFINLAR® 50 mg**

Expediente : 20066919 / 20102389
Radicado : 20211158318 / 20211158315
Fecha : 10/08/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene Mesilato de Dabrafenib micronizado equivalente a 75 mg de Dabrafenib

Cada cápsula dura contiene Mesilato de Dabrafenib micronizado equivalente a 50 mg de Dabrafenib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma irresecable o metastásico

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación braf v600.

Dabrafenib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación braf v600e.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio iii con mutación braf v600 ecog 0-1, y libre de enfermedad, debe iniciarse en las primeras 12 semanas después de la resección completa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Nuevas advertencias y precauciones

La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en la supervivencia libre de recaída (slr). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando tafinlar se utilice en combinación con mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de mekinist (véase el apartado advertencias y precauciones).

Fiebre (pirexia)

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib (véase el apartado reacciones adversas).

En un ensayo clínico de fase iii en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando tafinlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209]; 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211]; 2% de grado 3).

En un ensayo de fase iii en pacientes con tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de tafinlar en combinación con mekinist (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3).

En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 150 mg de tafinlar dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos.

Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de trametinib (véase el apartado posología y administración - ajustes de la dosis).

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma de células escamosas (cce) cutáneo

Se han descrito casos de cce cutáneo (que incluyen los clasificados dentro del subtipo queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib (véase el apartado reacciones adversas).

En un estudio de fase iii en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron tafinlar en monoterapia presentó cce cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó cce cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparición. Más del 90 % de los pacientes que recibían tafinlar y presentaron cce cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis.

En un ensayo de fase iii sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron tafinlar en combinación con mekinist presentó cce cutáneo, en comparación con el 1% (5/432) de pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de cce cutáneo en el grupo del tratamiento combinado fue de aproximadamente 18 semanas.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses hasta 6 meses después de haber retirado el tratamiento con tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de cce cutáneo se deben tratar mediante resección dermatológica y el tratamiento con tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante resección, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento.

En un ensayo clínico de fase iii sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, <1% (1/435) de los pacientes que recibieron tafinlar en combinación con mekinist presentaron nuevos melanomas primarios, en comparación con el 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el cce cutáneo.

Neoplasias malignas no cutáneas

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por map-quinasas en células con braf normal y mutaciones de ras cuando fueron expuestas a inhibidores de braf, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por ras en pacientes tratados con inhibidores de braf.

En el ensayo de fase iii en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de tafinlar y mekinist con el placebo, se observaron neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo.

Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de ras se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con tafinlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes durante un período de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se ha notificado pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con tafinlar, la incidencia de pancreatitis aguda fue del 1%.

Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma metastásico, y volvió a aparecer tras reinstaurar el tratamiento en dosis reducida. En el ensayo sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, se notificó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron tafinlar en combinación con mekinist y en <1% de los pacientes que recibieron placebo.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El dolor abdominal sin causa aparente debe investigarse de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

Alteraciones visuales

El tratamiento con tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib, se ha asociado a la aparición de uveítis, iridociclitis e iritis. Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular).

No se requiere de un ajuste de dosis siempre y cuando las terapias locales efectivas puedan controlar la inflamación ocular. Si la uveitis no responde a la terapia local ocular, se debe suspender dabrafenib hasta la resolución de la inflamación ocular, posterior a esto se debe reiniciar dabrafenib reducido en un nivel de dosis. No se requiere un ajuste de dosis de trametinib cuando se administra en combinación con dabrafenib tras un diagnóstico de uveitis.

Distrofias del epitelio pigmentario de la retina y oclusión de la vena retiniana pueden ocurrir cuando se administra dabrafenib en combinación con trametinib. Por favor referirse a la sección de precauciones y advertencias de trametinib. No se requiere un ajuste de dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con trametinib tras un diagnóstico de distrofias del epitelio pigmentario de la retina u oclusión de la vena retiniana.

Hemorragia

En pacientes tratados con tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves (véase el apartado reacciones adversas). Entre los 559 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico tratados con tafinlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio mek115306 (combi-d) hubo 3 casos y en el mek116513 (combi-v) hubo otros 3.

No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase iii en el tratamiento adyuvante del melanoma.

Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes, es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (fevi)/ disfunción ventricular izquierda

Se ha informado que dabrafenib en combinación con trametinib disminuye la fevi. No es necesario ajustar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

Insuficiencia renal

Se ha identificado insuficiencia renal en <1% de los pacientes tratados con dabrafenib solo y en <1% de los pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. Los casos observados generalmente se asociaron con pirexia y deshidratación y respondieron bien a una interrupción del tratamiento y al tratamiento sintomático. Se ha notificado nefritis granulomatosa. Los niveles de creatinina sérica de los pacientes deben controlarse regularmente durante el tratamiento. Si aumenta la creatinina, puede ser necesario suspender el tratamiento con dabrafenib dependiendo del cuadro clínico. Dabrafenib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal (definida por creatinina > 1.5 veces el valor normal); por lo tanto, se recomienda precaución en este contexto.

Efectos secundarios del hígado

Se han notificado reacciones hepáticas en estudios clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. Se recomienda controlar la función hepática de los pacientes que reciben dabrafenib en combinación con trametinib cada 4 semanas durante 6 meses después de comenzar el tratamiento con trametinib. La monitorización del hígado puede continuarse si

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



está clínicamente indicado. Consulte el inserto de trametinib para obtener información adicional.

Hipertensión arterial

Se han notificado aumentos de la presión arterial asociados con dabrafenib en combinación con trametinib en pacientes con o sin antecedentes de hipertensión.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonía

Se ha informado enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad pulmonar intersticial en ensayos clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. Si se usa dabrafenib en combinación con autrametinib, el tratamiento con dabrafenib se puede continuar con la misma dosis.

Rabdomiólisis

Se ha notificado rabdomiólisis en pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib.

Erupción cutánea

Se ha observado erupción en aproximadamente el 24% de los pacientes en ensayos clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. En la mayoría de los casos, las erupciones fueron de grado 1 o 2 y no requirieron reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Desórdenes gastrointestinales

Se han notificado casos de colitis y perforación gastrointestinal, incluido un desenlace fatal, en pacientes que toman dabrafenib en combinación con trametinib.

Tromboembolia venosa

Cuando tafinlar se usa en combinación con mekinist, puede ocurrir una tromboembolia venosa (tev), incluidas trombosis venosa profunda (tvp) y embolia pulmonar (ep). Se debe pedir a los pacientes que busquen asistencia médica de inmediato si se manifiestan síntomas de tev.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Tafinlar puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de tafinlar durante el embarazo. En estudios sobre la función reproductora en animales (ratas), el dabrafenib indujo embriotoxicidad y teratogenia. Tras la exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones que eran la mitad de las alcanzadas en el ser humano con la administración de la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día, se observó una mayor incidencia de casos de retraso en el desarrollo esquelético y de peso fetal reducido. Tras la exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones 3 veces mayores que las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día se observaron casos de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En un estudio combinado en ratas para investigar los efectos sobre el desarrollo embrionofetal, los animales recibieron dabrafenib por vía oral en dosis de hasta 300 mg/kg/d durante la organogénesis. Con 20 mg/kg/d, la exposición sistémica materna (auc) fue de 4,1 µg·h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,5 veces la exposición alcanzada en

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de retrasos en el desarrollo esquelético y peso fetal reducido. Con 300 mg/kg/d, la exposición sistémica materna (auc) fue de 22,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lo que corresponde aproximadamente a 3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos acerca del efecto de tafinlar en el niño amamantado ni sobre el efecto de tafinlar en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por tafinlar en los lactantes amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba tafinlar y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por tafinlar o por la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Mujeres

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que tafinlar es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con tafinlar y por lo menos hasta dos semanas después de haberlo terminado. Si tafinlar se usa en combinación con mekinist, se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear sexualmente activas usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por espacio de al menos 16 semanas tras finalizarlo.

Tafinlar puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales o de cualquier otro anticonceptivo hormonal sistémico, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo alternativo (véase el apartado interacciones).

Varones

Los pacientes varones (incluidos los pacientes vasectomizados) con parejas sexuales que estén embarazadas, probablemente embarazadas o que puedan quedar embarazadas deben usar preservativos al mantener relaciones sexuales durante el tratamiento con tafinlar en monoterapia y por espacio de al menos 2 semanas tras finalizarlo. Si tafinlar se usa en combinación con mekinist, los pacientes varones deben usar preservativos al mantener relaciones sexuales durante el tratamiento y por espacio de al menos 16 semanas tras finalizarlo.

Esterilidad

No hay datos al respecto en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos (véase el apartado datos sobre toxicidad preclínica). Debe informarse a los pacientes varones del riesgo de afectación de la espermatogénesis, afectación que puede ser irreversible.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dabrafenib tiene una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La condición clínica del paciente y el perfil de reacciones adversas de dabrafenib deben tenerse en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren juicio o habilidades motoras o cognitivas consciente del riesgo potencial de fatiga y problemas oculares que pueden afectar estas actividades.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1211-s del 03 de junio de 2021 allegada mediante radicado No. 20211158318 / 20211158315
- Información para prescribir versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1211-s del 03 de junio de 2021 allegada mediante radicado No. 20211158318 / 20211158315
- Declaración sucinta versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1211-s del 03 de junio de 2021 allegada mediante radicado No. 20211158318 / 20211158315

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con Tafinlar debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

La eficacia y la seguridad de Tafinlar no se han establecido en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal (sin mutación o wild-type). Tafinlar no debe utilizarse en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal.

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con trametinib, es necesario consultar la información relativa a la prescripción del trametinib.

La dosis recomendada de Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, es de 150 mg dos veces al día (lo que supone una dosis diaria total de 300 mg). Tafinlar se debe tomar al menos una hora antes o dos horas después de una comida, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre una dosis y la siguiente. Tafinlar se debe tomar a aproximadamente la misma hora todos los días.

Cuando se administran Tafinlar y trametinib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de Tafinlar.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Tafinlar, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Tafinlar en monoterapia y en combinación con Mekinist

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

No se recomienda modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento en el caso de las reacciones adversas de carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo o nuevo melanoma primario.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para consultar las recomendaciones sobre el manejo de la pirexia, véase el apartado siguiente.

En la Tabla 1 se presentan las reducciones recomendadas de la dosis. No se recomiendan dosis inferiores a 50 mg dos veces al día.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar

Nivel de dosis	Dosis de Tafinlar
Dosis completa	150 mg dos veces al día
Primera reducción	100 mg dos veces al día
Segunda reducción	75 mg dos veces al día
Tercera reducción	50 mg dos veces al día

La pauta de modificación de la dosis recomendada se proporciona en la Tabla 2. Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Tafinlar no debe superar los 150 mg dos veces al día.

Tabla 2 Pauta de modificación de la dosis de Tafinlar (excluida la pirexia)

Tabla 2 Pauta de modificación de la dosis de Tafinlar (excluida la pirexia)

Grado (CTCAE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

*Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0).

Actuación en caso de pirexia (fiebre): Se debe interrumpir el tratamiento (con Tafinlar cuando se utiliza en monoterapia y con Tafinlar y Mekinist cuando ambos se usan en combinación) si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C. En caso de recidiva, el tratamiento también puede interrumpirse al primer síntoma de pirexia. Debe instaurarse un tratamiento con antitérmicos como ibuprofeno o paracetamol/acetaminofeno. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección. Se debe reiniciar el tratamiento con Tafinlar, o con Tafinlar y Mekinist cuando se utilicen en combinación, si el paciente no presenta síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) con el mismo nivel de dosis o (2) con un nivel de dosis reducido, si la pirexia era recurrente o iba acompañada de otros síntomas severos, como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal. Se debe considerar el uso de corticoesteroides orales cuando los antitérmicos sean insuficientes. Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Tafinlar se utiliza en combinación con Mekinist, hay que reducir la dosis de ambos tratamientos o interrumpirlos o suspenderlos definitivamente al mismo tiempo, salvo en el caso de uveítis mencionado a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Tafinlar:

Actuación en caso de uveítis: No es necesario modificar la dosis mientras se pueda controlar la inflamación ocular con un tratamiento local eficaz. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, se debe interrumpir la administración de Tafinlar hasta la resolución

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la inflamación ocular y, después, reanudar el tratamiento con Tafinlar reduciendo un nivel la dosis.

No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib administrado por vía oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción renal severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción hepática leve no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en sujetos con disfunción hepática de moderada a severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación del dabrafenib y sus metabolitos, por lo que los pacientes con disfunción hepática de moderada a severa pueden presentar un aumento de la exposición. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tafinlar en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de Tafinlar en ese grupo de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en la supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de Mekinist.

Pirexia (fiebre)

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209]; 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211]; 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en pacientes con tratamiento adyuvante

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de Tafinlar en combinación con Mekinist (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3). En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 150 mg de Tafinlar dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

Una comparación entre los estudios realizados en 1810 pacientes tratados con el tratamiento combinado demostró una reducción de la incidencia de pirexia de alto grado y de otros eventos adversos relacionados con la pirexia cuando se interrumpió la administración de Tafinlar y Mekinist, en comparación con la interrupción de Tafinlar solo. Por lo tanto, se recomienda interrumpir tanto Tafinlar como Mekinist si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C y, en caso de recidiva, también se puede interrumpir el tratamiento al primer síntoma de pirexia.

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados dentro del subtipo queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un ensayo de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentó CCE cutáneo, en comparación con el 1% (5/432) de pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de CCE cutáneo en el grupo del tratamiento combinado fue de aproximadamente 18 semanas.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses hasta 6 meses después de haber retirado el tratamiento con Tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante resección dermatológica y el tratamiento con Tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, dichos casos se

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante resección, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. En un ensayo clínico de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, <1% (1/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentaron nuevos melanomas primarios, en comparación con el 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasias malignas no cutáneas

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-quinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. En el ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de Tafinlar y Mekinist con el placebo, se observaron neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo.

Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes durante un período de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se ha notificado pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con Tafinlar, la incidencia de pancreatitis aguda fue del 1%. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma metastásico, y volvió a aparecer tras reinstaurar el tratamiento en dosis reducida. En el ensayo sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, se notificó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist y en <1% de los pacientes que recibieron placebo.

El dolor abdominal sin causa aparente debe investigarse de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

Alteraciones visuales

El tratamiento con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib, se ha asociado a la aparición de uveítis, iridociclitis e iritis. Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular).

No se requiere de un ajuste de dosis siempre y cuando las terapias locales efectivas puedan controlar la inflamación ocular. Si la uveítis no responde a la terapia local ocular, se debe suspender dabrafenib hasta la resolución de la inflamación ocular, posterior a esto se debe reiniciar dabrafenib reducido en un nivel de dosis. No se requiere un ajuste de dosis de trametinib cuando se administra en combinación con dabrafenib tras un diagnóstico de uveítis.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Distrofias del epitelio pigmentario de la retina y oclusión de la vena retiniana pueden ocurrir cuando se administra dabrafenib en combinación con trametinib. Por favor referirse a la sección de precauciones y advertencias de trametinib. No se requiere un ajuste de dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con trametinib tras un diagnóstico de distrofias del epitelio pigmentario de la retina u oclusión de la vena retiniana.

Hemorragia

En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Tafinlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%).

En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes, es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/ disfunción ventricular izquierda

Se ha informado que dabrafenib en combinación con trametinib disminuye la FEVI. No es necesario ajustar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

Insuficiencia renal

Se ha identificado insuficiencia renal en <1% de los pacientes tratados con dabrafenib solo y en <1% de los pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. Los casos observados generalmente se asociaron con pirexia y deshidratación y respondieron bien a una interrupción del tratamiento y al tratamiento sintomático. Se ha notificado nefritis granulomatosa. Los niveles de creatinina sérica de los pacientes deben controlarse regularmente durante el tratamiento. Si aumenta la creatinina, puede ser necesario suspender el tratamiento con dabrafenib dependiendo del cuadro clínico. Dabrafenib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal (definida por creatinina > 1.5 veces el valor normal); por lo tanto, se recomienda precaución en este contexto.

Efectos secundarios del hígado

Se han notificado reacciones hepáticas en estudios clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. Se recomienda controlar la función hepática de los pacientes que reciben dabrafenib en combinación con trametinib cada 4 semanas durante 6 meses después de comenzar el tratamiento con trametinib. La monitorización del hígado puede continuarse si está clínicamente indicado. Consulte el inserto de trametinib para obtener información adicional.

Hipertensión arterial

Se han notificado aumentos de la presión arterial asociados con dabrafenib en combinación con trametinib en pacientes con o sin antecedentes de hipertensión.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonía

Se ha informado enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad pulmonar intersticial en ensayos clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. Si se usa dabrafenib en combinación con autrametinib, el tratamiento con dabrafenib se puede continuar con la

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



misma dosis. - Rabdomiólisis: Se ha notificado rabdomiólisis en pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib.

Erupción cutánea

Se ha observado erupción en aproximadamente el 24% de los pacientes en ensayos clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. En la mayoría de los casos, las erupciones fueron de Grado 1 o 2 y no requirieron reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Desórdenes gastrointestinales

Se han notificado casos de colitis y perforación gastrointestinal, incluido un desenlace fatal, en pacientes que toman dabrafenib en combinación con trametinib.

Tromboembolia venosa

Cuando Tafinlar se usa en combinación con Mekinist, puede ocurrir una tromboembolia venosa (TEV), incluidas trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). Se debe pedir a los pacientes que busquen asistencia médica de inmediato si se manifiestan síntomas de TEV.

Reacciones adversas cutáneas

Reacciones adversas cutáneas severas

Durante el tratamiento con Tafinlar en combinación con Mekinist se han descrito casos de reacciones adversas cutáneas severas, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender la administración de Tafinlar y Mekinist.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con Tafinlar debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

La eficacia y la seguridad de Tafinlar no se han establecido en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal (sin mutación o wild-type). Tafinlar no debe utilizarse en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con trametinib, es necesario consultar la información relativa a la prescripción del trametinib.

La dosis recomendada de Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, es de 150 mg dos veces al día (lo que supone una dosis diaria total de 300 mg).

Tafinlar se debe tomar al menos una hora antes o dos horas después de una comida, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre una dosis y la siguiente. Tafinlar se debe tomar a aproximadamente la misma hora todos los días.

Cuando se administran Tafinlar y trametinib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de Tafinlar.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Tafinlar, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis programada.

Duración del tratamiento

El tratamiento debe de continuar hasta que el paciente no obtenga beneficio clínico del tratamiento o cuando desarrolle una toxicidad intolerable. Para el tratamiento adyuvante de melanoma, los pacientes deben ser tratados durante un periodo de 12 meses a no ser que se produzca una recurrencia de la enfermedad o toxicidad intolerable.

Ajustes de la dosis

Tafinlar en monoterapia y en combinación con Mekinist

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

No se recomienda modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento en el caso de las reacciones adversas de carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo o nuevo melanoma primario.

Para consultar las recomendaciones sobre el manejo de la pirexia, véase el apartado siguiente.

En la Tabla 1 se presentan las reducciones recomendadas de la dosis. No se recomiendan dosis inferiores a 50 mg dos veces al día.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar

Nivel de dosis	Dosis de Tafinlar
Dosis completa	150 mg dos veces al día
Primera reducción	100 mg dos veces al día
Segunda reducción	75 mg dos veces al día
Tercera reducción	50 mg dos veces al día

La pauta de modificación de la dosis recomendada se proporciona en la Tabla 2. Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Tafinlar no debe superar los 150 mg dos veces al día.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Pauta de modificación de la dosis de Tafinlar (excluida la pirexia)

Tabla 2 Pauta de modificación de la dosis de Tafinlar (excluida la pirexia)

Grado (CTCAE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

*Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0).

Actuación en caso de pirexia (fiebre): Se debe interrumpir el tratamiento (con Tafinlar cuando se utiliza en monoterapia y con Tafinlar y Mekinist cuando ambos se usan en combinación) si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C. En caso de recidiva, el tratamiento también puede interrumpirse al primer síntoma de pirexia. Debe instaurarse un tratamiento con antitérmicos como ibuprofeno o paracetamol/acetaminofeno. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección. Se debe reiniciar el tratamiento con Tafinlar, o con Tafinlar y Mekinist cuando se utilicen en combinación, si el paciente no presenta síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) con el mismo nivel de dosis o (2) con un nivel de dosis reducido, si la pirexia era recurrente o iba acompañada de otros síntomas severos, como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal. Se debe considerar el uso de corticoesteroides orales cuando los antitérmicos sean insuficientes. Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Tafinlar se utiliza en combinación con Mekinist, hay que reducir la dosis de ambos tratamientos o interrumpirlos o suspenderlos definitivamente al mismo tiempo, salvo en el caso de uveítis mencionado a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Tafinlar:

Actuación en caso de uveítis: No es necesario modificar la dosis mientras se pueda controlar la inflamación ocular con un tratamiento local eficaz. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, se debe interrumpir la administración de Tafinlar hasta la resolución de la inflamación ocular y, después, reanudar el tratamiento con Tafinlar reduciendo un nivel la dosis.

No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib administrado por vía oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción renal severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción hepática leve no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en sujetos con disfunción hepática de moderada a severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación del dabrafenib y sus metabolitos, por lo que los pacientes con disfunción hepática de moderada a severa pueden presentar un aumento de la exposición. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tafinlar en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de Tafinlar en ese grupo de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en la supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de Mekinist.

Pirexia (fiebre)

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209]; 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211]; 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en pacientes con tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de Tafinlar en combinación con Mekinist (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3). En pacientes con melanoma irreseccable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 150 mg de Tafinlar dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una comparación entre los estudios realizados en 1810 pacientes tratados con el tratamiento combinado demostró una reducción de la incidencia de pirexia de alto grado y de otros eventos adversos relacionados con la pirexia cuando se interrumpió la administración de Tafinlar y Mekinist, en comparación con la interrupción de Tafinlar solo. Por lo tanto, se recomienda interrumpir tanto Tafinlar como Mekinist si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C y, en caso de recidiva, también se puede interrumpir el tratamiento al primer síntoma de pirexia.

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados dentro del subtipo queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un ensayo de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentó CCE cutáneo, en comparación con el 1% (5/432) de pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de CCE cutáneo en el grupo del tratamiento combinado fue de aproximadamente 18 semanas.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses hasta 6 meses después de haber retirado el tratamiento con Tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante resección dermatológica y el tratamiento con Tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante resección, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. En un ensayo clínico de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, $<1\%$ (1/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentaron nuevos melanomas primarios, en comparación con el 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasias malignas no cutáneas

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-cinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. En el ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de Tafinlar y Mekinist con el placebo, se observaron neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo.

Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes durante un período de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico se ha notificado pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con Tafinlar, la incidencia de pancreatitis aguda fue del 1%. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma metastásico, y volvió a aparecer tras reinstaurar el tratamiento en dosis reducida. En el ensayo sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, se notificó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist y en <1% de los pacientes que recibieron placebo.

El dolor abdominal sin causa aparente debe investigarse de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

Alteraciones visuales

El tratamiento con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib, se ha asociado a la aparición de uveítis, iridociclitis e iritis. Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular).

No se requiere de un ajuste de dosis siempre y cuando las terapias locales efectivas puedan controlar la inflamación ocular. Si la uveítis no responde a la terapia local ocular, se debe suspender dabrafenib hasta la resolución de la inflamación ocular, posterior a esto se debe reiniciar dabrafenib reducido en un nivel de dosis. No se requiere un ajuste de dosis de trametinib cuando se administra en combinación con dabrafenib tras un diagnóstico de uveítis.

Distrofias del epitelio pigmentario de la retina y oclusión de la vena retiniana pueden ocurrir cuando se administra dabrafenib en combinación con trametinib. Por favor referirse a la sección de precauciones y advertencias de trametinib. No se requiere un ajuste de dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con trametinib tras un diagnóstico de distrofias del epitelio pigmentario de la retina u oclusión de la vena retiniana.

Hemorragia

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico tratados con Tafinlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%).

En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes, es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/ disfunción ventricular izquierda

Se ha informado que dabrafenib en combinación con trametinib disminuye la FEVI. No es necesario ajustar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

Insuficiencia renal

Se ha identificado insuficiencia renal en <1% de los pacientes tratados con dabrafenib solo y en <1% de los pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. Los casos observados generalmente se asociaron con pirexia y deshidratación y respondieron bien a una interrupción del tratamiento y al tratamiento sintomático. Se ha notificado nefritis granulomatosa. Los niveles de creatinina sérica de los pacientes deben controlarse regularmente durante el tratamiento. Si aumenta la creatinina, puede ser necesario suspender el tratamiento con dabrafenib dependiendo del cuadro clínico. Dabrafenib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal (definida por creatinina > 1.5 veces el valor normal); por lo tanto, se recomienda precaución en este contexto.

Efectos secundarios del hígado

Se han notificado reacciones hepáticas en estudios clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. Se recomienda controlar la función hepática de los pacientes que reciben dabrafenib en combinación con trametinib cada 4 semanas durante 6 meses después de comenzar el tratamiento con trametinib. La monitorización del hígado puede continuarse si está clínicamente indicado. Consulte el inserto de trametinib para obtener información adicional.

Hipertensión arterial

Se han notificado aumentos de la presión arterial asociados con dabrafenib en combinación con trametinib en pacientes con o sin antecedentes de hipertensión. **Enfermedad pulmonar intersticial / neumonía**

Se ha informado enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad pulmonar intersticial en ensayos clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. Si se usa dabrafenib en combinación con autrametinib, el tratamiento con dabrafenib se puede continuar con la misma dosis. - **Rabdomiólisis:** Se ha notificado rabdomiólisis en pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib.

Erupción cutánea

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado erupción en aproximadamente el 24% de los pacientes en ensayos clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. En la mayoría de los casos, las erupciones fueron de Grado 1 o 2 y no requirieron reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Desórdenes gastrointestinales

Se han notificado casos de colitis y perforación gastrointestinal, incluido un desenlace fatal, en pacientes que toman dabrafenib en combinación con trametinib.

Tromboembolia venosa

Cuando Tafinlar se usa en combinación con Mekinist, puede ocurrir una tromboembolia venosa (TEV), incluidas trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). Se debe pedir a los pacientes que busquen asistencia médica de inmediato si se manifiestan síntomas de TEV.

Reacciones adversas cutáneas

Reacciones adversas cutáneas severas

Durante el tratamiento con Tafinlar en combinación con Mekinist se han descrito casos de reacciones adversas cutáneas severas, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender la administración de Tafinlar y Mekinist.

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

3.5.4 NOVORAPID® 100 U/ML

Expediente : 19910693
Radicado : 20211165833
Fecha : 19/08/2021
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Cada ml de la solución contiene 100 U de Insulina Asparta* (equivalente a 3.5 mg).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento De Diabetes Mellitus En Adultos, Adolescentes Y Niños De 1 Año De Edad En Adelante

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias especiales y precauciones para el uso:

Una dosis inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina. El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Se pueden presentar reacciones en el sitio de inyección/infusión. Si se utiliza en combinación con tiazolidinedonas, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. En los pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y ajustar la dosis de novorapid® de manera individual. El tratamiento con novorapid® puede considerarse durante el embarazo y lactancia.

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos a la insulina, lo cual raramente puede requerir un ajuste de la dosis de insulina.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 20 allegado mediante radicado No. 20211165833
- Información para prescribir versión 20 allegado mediante radicado No. 20211165833

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La posología de NovoRapid® es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada administrada al menos una vez al día. Además, NovoRapid® puede administrarse como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en sistemas de bomba, o vía intravenosa por los profesionales de la salud. Se recomienda monitorizar la glucemia y ajustar la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo.

El requerimiento individual de insulina en adultos y niños a menudo oscila entre 0,5 y 1,0 U/kg/día.

Tratamiento con inyecciones: en un régimen de tratamiento basal-bolo, 50-70% de la insulina necesaria puede cubrirse con NovoRapid® y, el 30-50% restante, con insulina de acción intermedia o prolongada.

Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): cuando se administra NovoRapid® solo, puede utilizarse para ISCI en sistemas de bomba. En este caso, NovoRapid® cubrirá el requerimiento de insulina en bolo (50-70%) y el 30-50% de la tasa de insulina basal. El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes.

NovoRapid® presenta inicio más rápido y duración de acción más corta que la insulina humana soluble.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a la duración de acción más corta, NovoRapid® presenta menor riesgo de episodios de hipoglucemia nocturna.

Poblaciones especiales

Como ocurre con todos los productos de insulina, es necesario intensificar la monitorización de la glucosa y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica.

NovoRapid® se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 o más años de edad en lugar de la insulina humana soluble cuando el inicio rápido de acción puede tener beneficios, por ejemplo, en la hora de inyección en relación con las comidas (ver secciones Datos de farmacodinámicos y Datos farmacocinéticos).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoRapid® en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

No existen datos disponibles.

Cambio desde otros productos de insulina

Cuando se realiza el cambio desde otros productos de insulina, puede ser necesario ajustar la dosis de NovoRapid® y la dosis de insulina basal.

Método de administración

NovoRapid® es un análogo de insulina de acción rápida.

NovoRapid® se administra por inyección subcutánea en la pared abdominal, el muslo, la parte superior del brazo y la región deltoidea o glútea. Es necesario rotar el sitio de inyección dentro de una misma región para disminuir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Consultar secciones Reacciones adversas y Precauciones y advertencias). Como ocurre con todos los productos de insulina, la inyección subcutánea en la pared abdominal garantiza la absorción más rápida que en otros lugares de inyección.

La duración de la acción varía según la dosis, el sitio de inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física. Sin embargo, sin importar el sitio de inyección, el inicio de su acción es más rápido en comparación con la insulina humana soluble.

Debido al inicio más rápido de la acción, generalmente NovoRapid® se debe administrar inmediatamente antes de una comida. Si es necesario, NovoRapid® se puede administrar inmediatamente después de una comida.

NovoRapid® FlexPen® es una pluma prellenada diseñada para utilización con agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm. FlexPen® puede administrar de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad.

NovoRapid® FlexPen® posee un código de colores y viene con un inserto en el empaque que explica detalladamente las instrucciones de uso.

Vial administración con jeringa: Los viales NovoRapid® se utilizan con jeringas para insulina con la escala de unidades correspondiente.

Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI):

NovoRapid® se puede utilizar para infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en sistemas de bomba apropiados para infusión de insulina. La ISCI se debe administrar en la pared abdominal. Los sitios de infusión se deben rotar.

Cuando NovoRapid® se utiliza en una bomba de infusión subcutánea de insulina, no debe mezclarse con otros medicamentos.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe instruir apropiadamente a los pacientes bajo ISCI en el uso del sistema de bomba y el uso correcto del depósito y catéter de la bomba. El equipo de infusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en el prospecto que acompaña el equipo de infusión. Los pacientes que reciben NovoRapid® por ISCI deben contar con un sistema de administración de insulina alternativo en caso de que falle la bomba

Uso intravenoso:

De ser necesario, NovoRapid® se puede administrar por vía intravenosa por un profesional de la salud.

Para administración por vía intravenosa, los sistemas de infusión con NovoRapid® 100 U/ml son estables a temperatura ambiente durante 24 horas a concentraciones que oscilan entre 0,05 U/ml a 1,0 U/ml de insulina asparta en los líquidos para infusión de 0,9% de cloruro de sodio, 5% de dextrosa o 10% de dextrosa incluyendo 40 mmol/l de cloruro de potasio, utilizando bolsas de infusión de polipropileno.

Aunque será estable en el tiempo, inicialmente se absorberá cierta cantidad de insulina en la bolsa de infusión. Durante la infusión de la insulina será necesaria la monitorización de la glucemia.

Mezcla de dos tipos de insulinas

NovoRapid® solamente se puede mezclar con insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) en una jeringa para uso subcutáneo. Si NovoRapid® se mezcla con insulina NPH, NovoRapid® se debe extraer primero con la jeringa y la mezcla debe inyectarse inmediatamente después de su preparación. Las mezclas de insulina no deben administrarse por vía intravenosa o utilizarse con una bomba de infusión subcutánea de insulina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes de viajar a regiones con diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, ya que esto podría suponer que el paciente tenga que administrar la insulina y comer a horas distintas.

Hiperglucemia

La dosificación inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en el caso de la diabetes mellitus tipo 1, puede conllevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética.

Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, resequedad bucal, pérdida del apetito y aliento con olor a acetona. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos sin tratar provocan cetoacidosis, que es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no planeado pueden producir hipoglucemia. Se debe ser cauteloso especialmente con los niños, para que las dosis de insulina correspondan (especialmente en el tratamiento basal-bolo) con el consumo de alimentos, la actividad física y el nivel de glucemia actual para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación al requerimiento de insulina, ver secciones Reacciones adversas y Sobredosis.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes cuyo control de glucemia mejora significativamente, por ejemplo, debido a la intensificación del tratamiento con insulina, pueden experimentar cambios en los síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y es necesario que estén informados acerca de la posibilidad de que ocurran tales cambios. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

Una consecuencia de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida, es que si se produce una hipoglucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección, en comparación con la insulina humana soluble.

Dado que NovoRapid® se debe administrar en relación inmediata con una comida, es necesario tener en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o con medicamentos con los cuales se espera una absorción tardía del alimento.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, usualmente aumentan la necesidad de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones y el hígado o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden hacer necesarios cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes se cambian entre diferentes tipos de insulina, los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser menos evidentes que los experimentados con la insulina anterior.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, la marca (fabricante), el tipo, el origen (insulina humana, análogo de insulina) o en el método de fabricación pueden requerir un cambio en la dosis. Los pacientes cambiados a NovoRapid® desde otro tipo de insulina pueden requerir un ajuste en el requerimiento de insulina diaria, o un cambio en la dosificación diferente a la utilizada en sus insulinas habituales. En caso de que sea necesario un ajuste, este se puede realizar en la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección

Como ocurre con cualquier otro tratamiento de insulina, se pueden producir reacciones en el sitio de la inyección, como dolor, eritema, urticaria, inflamación, equimosis, hinchazón y prurito. La rotación continua del sitio de inyección en un área específica reduce el riesgo de que se presenten estas reacciones. A menudo, las reacciones se resuelven en pocos días o semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la suspensión de NovoRapid®.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua del sitio de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en el sitio de inyección a un área no afectada provocó hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Efectos sobre la capacidad para operar maquinaria

La capacidad del paciente para concentrarse o para reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto podría constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (por ejemplo, conducir un vehículo u operar maquinaria).

Se debe recomendar a los pacientes precaución para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en los pacientes con poco o ningún conocimiento sobre los signos de advertencia de hipoglucemia o con episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Combinación de tiazolidinedionas y medicamentos de insulina

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tener en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas con insulina. En caso de que se recurra a esta combinación, los pacientes deben ser evaluados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Prevención de confusiones accidentales o errores de medicación

Se debe recomendar a los pacientes que verifiquen siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre NovoRapid® y otros productos de insulina.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de anticuerpos contra la insulina puede requerir el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a hiperglucemia o a hipoglucemia.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con NovoRapid® se producen principalmente por el efecto farmacológico de la insulina.

La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento. La frecuencia de la hipoglucemia puede variar dependiendo de la población de pacientes, la pauta posológica y el nivel de control glucémico, ver más adelante las reacciones adversas al medicamento seleccionadas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías refractivas, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito). A menudo estas reacciones son de naturaleza transitoria. Una mejoría rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejoría

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



súbita en el control glucémico se puede asociar con un deterioro temporal de la retinopatía diabética, no obstante, la mejoría del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de evolución de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en datos de estudios clínicos, y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención:

Muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100 a <1/10); poco frecuente (>1/1,000 a <1/100); rara (>1/10.000 a <1/1.000); muy rara (<1/10.000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente - Urticaria, exantema, erupciones cutáneas Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente - Trastornos de la refracción Poco frecuente - Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente - Reacciones en el sitio de inyección Poco frecuente - Edema

* Ver Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Reacciones adversas al medicamento de fuentes post-comercialización

Las reacciones adversas enumeradas a continuación, se basan en datos de fuentes post-comercialización y se clasifican de acuerdo con el sistema de clase por órganos del MedDRA.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	De frecuencia desconocida: amiloidosis cutánea*
---	---

*Consultar "Descripción de RAM seleccionadas" a continuación

Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Reacciones anafilácticas

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluido exantema generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitación e hipotensión) son muy raras, pero pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia



La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Se puede producir si la dosis de insulina es demasiada alta con relación al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones, y puede conllevar a deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina.

Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió con la población de pacientes, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, las tasas globales de hipoglucemia no fueron diferentes entre los pacientes tratados con insulina asparta y la insulina humana.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) y amiloidosis cutánea pueden presentarse en el lugar de inyección y retrasa la absorción local de la insulina. La rotación continua del lugar de inyección en un área específica puede reducir o prevenir estas reacciones.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos son conocidos por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La octreótido o lanreótido pueden aumentar o disminuir la necesidad de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La posología de NovoRapid® es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada administrada al menos una vez al día. Además, NovoRapid® puede administrarse como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en sistemas de bomba, o vía intravenosa por los profesionales de la salud. Se recomienda monitorizar la glucemia y ajustar la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El requerimiento individual de insulina en adultos y niños a menudo oscila entre 0,5 y 1,0 U/kg/día.

Tratamiento con inyecciones: en un régimen de tratamiento basal-bolo, 50-70% de la insulina necesaria puede cubrirse con NovoRapid® y, el 30-50% restante, con insulina de acción intermedia o prolongada.

Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): cuando se administra NovoRapid® solo, puede utilizarse para ISCI en sistemas de bomba. En este caso, NovoRapid® cubrirá el requerimiento de insulina en bolo (50-70%) y el 30-50% de la tasa de insulina basal. El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes.

NovoRapid® presenta inicio más rápido y duración de acción más corta que la insulina humana soluble.

Debido a la duración de acción más corta, NovoRapid® presenta menor riesgo de episodios de hipoglucemia nocturna.

Poblaciones especiales

Como ocurre con todos los productos de insulina, es necesario intensificar la monitorización de la glucosa y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica.

NovoRapid® se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 o más años de edad en lugar de la insulina humana soluble cuando el inicio rápido de acción puede tener beneficios, por ejemplo, en la hora de inyección en relación con las comidas (ver secciones Datos de farmacodinámicos y Datos farmacocinéticos).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoRapid® en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

No existen datos disponibles.

Cambio desde otros productos de insulina

Cuando se realiza el cambio desde otros productos de insulina, puede ser necesario ajustar la dosis de NovoRapid® y la dosis de insulina basal.

Método de administración

NovoRapid® es un análogo de insulina de acción rápida.

NovoRapid® se administra por inyección subcutánea en la pared abdominal, el muslo, la parte superior del brazo y la región deltoidea o glútea. Es necesario rotar el sitio de inyección dentro de una misma región para disminuir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Consultar secciones Reacciones adversas y Precauciones y advertencias). Como ocurre con todos los productos de insulina, la inyección subcutánea en la pared abdominal garantiza la absorción más rápida que en otros lugares de inyección.

La duración de la acción varía según la dosis, el sitio de inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física. Sin embargo, sin importar el sitio de inyección, el inicio de su acción es más rápido en comparación con la insulina humana soluble.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido al inicio más rápido de la acción, generalmente NovoRapid® se debe administrar inmediatamente antes de una comida. Si es necesario, NovoRapid® se puede administrar inmediatamente después de una comida.

NovoRapid® FlexPen® es una pluma prellenada diseñada para utilización con agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm. FlexPen® puede administrar de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad.

NovoRapid® FlexPen® posee un código de colores y viene con un inserto en el empaque que explica detalladamente las instrucciones de uso.

Vial administración con jeringa: Los viales NovoRapid® se utilizan con jeringas para insulina con la escala de unidades correspondiente.

Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI):

NovoRapid® se puede utilizar para infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en sistemas de bomba apropiados para infusión de insulina. La ISCI se debe administrar en la pared abdominal. Los sitios de infusión se deben rotar.

Cuando NovoRapid® se utiliza en una bomba de infusión subcutánea de insulina, no debe mezclarse con otros medicamentos.

Se debe instruir apropiadamente a los pacientes bajo ISCI en el uso del sistema de bomba y el uso correcto del depósito y catéter de la bomba. El equipo de infusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en el prospecto que acompaña el equipo de infusión. Los pacientes que reciben NovoRapid® por ISCI deben contar con un sistema de administración de insulina alternativo en caso de que falle la bomba

Uso intravenoso:

De ser necesario, NovoRapid® se puede administrar por vía intravenosa por un profesional de la salud.

Para administración por vía intravenosa, los sistemas de infusión con NovoRapid® 100 U/ml son estables a temperatura ambiente durante 24 horas a concentraciones que oscilan entre 0,05 U/ml a 1,0 U/ml de insulina asparta en los líquidos para infusión de 0,9% de cloruro de sodio, 5% de dextrosa o 10% de dextrosa incluyendo 40 mmol/l de cloruro de potasio, utilizando bolsas de infusión de polipropileno.

Aunque será estable en el tiempo, inicialmente se absorberá cierta cantidad de insulina en la bolsa de infusión. Durante la infusión de la insulina será necesaria la monitorización de la glucemia.

Mezcla de dos tipos de insulinas

NovoRapid® solamente se puede mezclar con insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) en una jeringa para uso subcutáneo. Si NovoRapid® se mezcla con insulina NPH, NovoRapid® se debe extraer primero con la jeringa y la mezcla debe inyectarse inmediatamente después de su preparación. Las mezclas de insulina no deben administrarse por vía intravenosa o utilizarse con una bomba de infusión subcutánea de insulina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes de viajar a regiones con diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, ya que esto podría suponer que el paciente tenga que administrar la insulina y comer a horas distintas.

Hiperglucemia

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosificación inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en el caso de la diabetes mellitus tipo 1, puede conllevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética.

Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, resequedad bucal, pérdida del apetito y aliento con olor a acetona. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos sin tratar provocan cetoacidosis, que es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no planeado pueden producir hipoglucemia. Se debe ser cauteloso especialmente con los niños, para que las dosis de insulina correspondan (especialmente en el tratamiento basal-bolo) con el consumo de alimentos, la actividad física y el nivel de glucemia actual para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación al requerimiento de insulina, ver secciones Reacciones adversas y Sobredosis.

Los pacientes cuyo control de glucemia mejora significativamente, por ejemplo, debido a la intensificación del tratamiento con insulina, pueden experimentar cambios en los síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y es necesario que estén informados acerca de la posibilidad de que ocurran tales cambios. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

Una consecuencia de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida, es que si se produce una hipoglucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección, en comparación con la insulina humana soluble.

Dado que NovoRapid® se debe administrar en relación inmediata con una comida, es necesario tener en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o con medicamentos con los cuales se espera una absorción tardía del alimento.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, usualmente aumentan la necesidad de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones y el hígado o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden hacer necesarios cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes se cambian entre diferentes tipos de insulina, los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser menos evidentes que los experimentados con la insulina anterior.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, la marca (fabricante), el tipo, el origen (insulina humana, análogo de insulina) o en el método de fabricación pueden requerir un cambio en la dosis. Los pacientes cambiados a NovoRapid®

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desde otro tipo de insulina pueden requerir un ajuste en el requerimiento de insulina diaria, o un cambio en la dosificación diferente a la utilizada en sus insulinas habituales. En caso de que sea necesario un ajuste, este se puede realizar en la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección

Como ocurre con cualquier otro tratamiento de insulina, se pueden producir reacciones en el sitio de la inyección, como dolor, eritema, urticaria, inflamación, equimosis, hinchazón y prurito. La rotación continua del sitio de inyección en un área específica reduce el riesgo de que se presenten estas reacciones. A menudo, las reacciones se resuelven en pocos días o semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la suspensión de NovoRapid®.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua del sitio de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en el sitio de inyección a un área no afectada provocó hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Efectos sobre la capacidad para operar maquinaria

La capacidad del paciente para concentrarse o para reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto podría constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (por ejemplo, conducir un vehículo u operar maquinaria).

Se debe recomendar a los pacientes precaución para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en los pacientes con poco o ningún conocimiento sobre los signos de advertencia de hipoglucemia o con episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Combinación de tiazolidinedionas y medicamentos de insulina

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tener en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas con insulina. En caso de que se recurra a esta combinación, los pacientes deben ser evaluados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Prevención de confusiones accidentales o errores de medicación

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe recomendar a los pacientes que verifiquen siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre NovoRapid® y otros productos de insulina.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de anticuerpos contra la insulina puede requerir el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a hiperglucemia o a hipoglucemia.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con NovoRapid® se producen principalmente por el efecto farmacológico de la insulina.

La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento. La frecuencia de la hipoglucemia puede variar dependiendo de la población de pacientes, la pauta posológica y el nivel de control glucémico, ver más adelante las reacciones adversas al medicamento seleccionadas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías refractivas, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito). A menudo estas reacciones son de naturaleza transitoria. Una mejoría rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejoría súbita en el control glucémico se puede asociar con un deterioro temporal de la retinopatía diabética, no obstante, la mejoría del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de evolución de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en datos de estudios clínicos, y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención:

Muy frecuente ($>1/10$); frecuente ($>1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($>1/1,000$ a $<1/100$); rara ($>1/10,000$ a $<1/1,000$); muy rara ($<1/10,000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente - Urticaria, exantema, erupciones cutáneas Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente - Trastornos de la refracción
	Poco frecuente - Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente - Reacciones en el sitio de inyección
	Poco frecuente - Edema

* Ver Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Reacciones adversas al medicamento de fuentes post-comercialización

Las reacciones adversas enumeradas a continuación, se basan en datos de fuentes post-comercialización y se clasifican de acuerdo con el sistema de clase por órganos del MedDRA.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	De frecuencia desconocida: amiloidosis cutánea*
---	---

*Consultar "Descripción de RAM seleccionadas" a continuación

Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Reacciones anafilácticas

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluido exantema generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitación e hipotensión) son muy raras, pero pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta con relación al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones, y puede conllevar a deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió con la población de pacientes, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, las tasas globales de hipoglucemia no fueron diferentes entre los pacientes tratados con insulina asparta y la insulina humana.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) y amiloidosis cutánea pueden presentarse en el lugar de inyección y retrasa la absorción local de la insulina. La rotación continua del lugar de inyección en un área específica puede reducir o prevenir estas reacciones.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos son conocidos por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de insulina del paciente: Antidiabéticos orales, inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La octreótido o lanreótido pueden aumentar o disminuir la necesidad de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 20 y la información para precibir versión 20 allegados mediante radicado No. 20211165833.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. REBIF® 44 mcg/0.5mL multidosis

Expediente : 20013593
Radicado : 20191152468 / 20201171118 / 20201198800 / 20211135345
Fecha : 12/07/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición:
Cada 1.5mL contienen 132 mcg de Interferon Beta 1 A

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de

- Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- Pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

Contraindicaciones:

- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida.

Precauciones y advertencias:

General

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) o síndrome urémico hemolítico (HUS), incluyendo casos fatales. Se reportaron eventos a varios tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif® NF. Se recomienda el monitoreo de síntomas tempranos, como puede ser nueva aparición de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia, en tales casos, se deben realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

Depresión e ideación suicida

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif® NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif® NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif® NF.

Trastornos convulsivos

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos.

Cardiopatías

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

Necrosis en la zona de inyección

En pacientes que utilizan Rebif® NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif® NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Disfunción hepática

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN).

En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif® NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con Rebif® NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

Alteraciones analíticas

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif® NF 44 que con Rebif® NF 22 microgramos.

Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif® NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif® NF 44 microgramos.

Trastornos tiroideos

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetir las de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea.

Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de síndrome nefrótico, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. En caso de aparición de síndrome nefrótico, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif® NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con Rebif® NF 44 microgramos, aproximadamente el 13-14 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos”, limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

Otras formas de esclerosis múltiple

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria.

Rebif® NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif® NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif® NF puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (un asterisco [*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización). Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras	<1/10.000
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Muy frecuentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raras:	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica / Síndrome hemolítico urémico*, pancitopenia*.
<i>Trastornos endócrinos</i>	
Poco frecuentes:	Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raros:	Reacciones anafilácticas*
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes:	Elevación asintomática de las transaminasas
Frecuentes:	Elevaciones graves de las transaminasas
Poco frecuentes:	Hepatitis con o sin ictericia*

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raros:	Fallo hepático* (hepatitis autoinmune*
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	Depresión, insomnio
Raros:	Intento de suicidio*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Convulsiones*
Frecuencia no conocida:	Síntomas neurológicos transitorios (p.ej., hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple*
<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuentes:	Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)*
<i>Trastornos vasculares</i>	
Poco frecuentes:	Fenómenos tromboembólicos*
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuentes:	Disnea*
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	Prurito, erupción, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia*

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes:	Urticaria*
Raros:	Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes:	Mialgias, artralgias
Raros:	Lupus eritematoso inducido por fármacos*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales
Frecuentes:	Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre
Poco frecuentes:	Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección*, aumento de la sudoración*
Raros:	Celulitis en la zona de la inyección*

Efectos de clases

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia.

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con interferón beta-1a en seres humanos.

Se ha notificado que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P-450, en seres humanos y en animales. Debe tenerse precaución cuando se administre Rebif® NF asociado a medicamentos con un estrecho índice terapéutico y cuyo aclaramiento dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P-450, por ejemplo los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

No se ha estudiado sistemáticamente la interacción de Rebif® NF con los corticoides o la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). Los ensayos clínicos indican que los

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir Rebif® NF y corticoides o ACTH durante los brotes.

Vía de administración:
Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
Posología

El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Inicio del tratamiento

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif® NF, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia (tolerancia) y que así disminuyan las reacciones adversas.

Por lo tanto, es recomendado que:

Cartuchos

44 microgramos sean administrados tres veces a la semana de la quinta semana en adelante, los que corresponden a 0,5 mL del cartucho de 44 microgramos.

Forma de administración

Rebif® NF solución para inyección subcutánea en cartucho está diseñado para uso multidosis con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart®, tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración, se deben seguir las instrucciones facilitadas en la sección 7 del inserto y en el manual de instrucciones (Instrucciones de uso) que acompañan a RebiSmart®.

Antes de la inyección y durante 24 horas después de cada inyección, se recomienda la administración de un analgésico antipirético para reducir los síntomas pseudogripales asociados con la administración de Rebif®

Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de Rebif® NF no se han demostrado durante el período posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo de los 4 años siguientes al comienzo del tratamiento con Rebif® NF y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo.

Cartuchos

Primer episodio desmielinizante (sólo para Rebif® NF 44 µg)

La posología recomendada para los pacientes que han presentado un primer episodio desmielinizante es de 44 microgramos de Rebif® NF, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea.

Esclerosis múltiple en brotes

La posología recomendada de Rebif® NF es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Una dosis más baja de 22 microgramos, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, se recomienda

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para los pacientes que no toleran la dosis más alta, según considere el especialista que los trate.

Uso pediátrico

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales ni estudios farmacocinéticos en niños ni adolescentes. Sin embargo, los datos publicados limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años tratados con Rebif® NF 22 microgramos, por vía subcutánea, tres veces por semana, es similar al observado en adultos. Se dispone de una información limitada sobre el uso de Rebif® NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, Rebif® NF no debe utilizarse en esta población.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021026588 de 30 de Junio de 2021, en el sentido de:

-Revocar parcialmente la decisión de la Resolución No. 2021026588 de 30 de Junio de 2021 y resolver favorablemente la solicitud de corregir las contraindicaciones y advertencias aprobadas y la versión de inserto y ratificar las aprobadas mediante Resolución 2021013036 de 16 de Abril de 2021.

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.6.7, para el producto REBIF® 44 mcg/0.5mL multidosis en cuanto a la aprobación de actualización del inserto basado en el CCDS 11.0 y SmPc europeo de 19 septiembre de 2019.

3.6.2. FENOGEST 300 UI

Expediente : 20075498
Radicado : 20201062252 / 20211012214 / 20211108831
Fecha : 03/06/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición: Cada 0.6mL contienen 300UI de Hormona Foliculo estimulante (FSH) recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamento asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
Embarazo y lactancia.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico.
Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico.
Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas.
Tumores dependientes de hormonas.
Tumores hipotalámicos o hipofisarios.
Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento.
Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo.
Endocrinopatías no gonadales no controladas.
Fallo testicular primario.
Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotrofinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubérgica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest®/hCG. Fenogest® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermogramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Embarazo

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de Fenogest®.

Lactancia

Fenogest® no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Fenogest® está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispesia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastralgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

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

Tratamiento en mujeres

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco Frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Tratamiento en Hombres

Muy frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele

Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.

Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y grupo etario:

Dosificación:

El tratamiento con Fenogest® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Fenogest® está destinado a la administración subcutánea o intramuscular.

Mujeres que se someten a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple antes de la fertilización in vitro u otras tecnologías de reproducción asistida:

Se aplican varios protocolos de estimulación para suprimir el pico de LH endógena y controlar los niveles tónicos de LH. Un régimen de uso común para la hiperovulación implica la administración de 150 ~ 300 UI de Fenogest® al día, comenzando los días 2 a 5 del ciclo.

El tratamiento se continúa hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (evaluado mediante la monitorización de los niveles séricos de estrógenos y/o examen de

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ultrasonido), con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta de las pacientes, normalmente a no más de 450 UI diarias. En general, se logró un desarrollo folicular adecuado en promedio al décimo día de tratamiento. Se administra una única inyección de hasta 10.000 UI de hCG 48 horas después de la última inyección de Fenogest® para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con anovulación (incluido SOP):

El objetivo de la terapia Fenogest® es desarrollar un solo folículo de Graaf maduro del que se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Fenogest® puede administrarse como un ciclo de inyecciones diarias. En las pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, según se evalúe midiendo el tamaño del folículo mediante ecografía y/o secreción de estrógenos. Un régimen de uso común comienza con 75-150 UI de FSH al día y se aumenta en 75 UI a intervalos de 7 o preferiblemente 14 días si es necesario, para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. La dosis diaria máxima no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que en el ciclo abandonado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una única inyección de 5000 UI o hasta 10000 UI de hCG 24-48 horas después de la última inyección de Fenogest®. Se recomienda que el paciente tenga coito el día de la administración de hCG y al día siguiente. Alternativamente, se puede realizar la inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y suspender la hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el siguiente ciclo a una dosis menor que la del ciclo anterior.

Grupo Etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo con el criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020016873 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.19, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto e Información para pacientes versión 1 allegado mediante radicado No. 20211012214
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20211012214

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de (2020), numeral 3.6.19., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada 0.6mL contienen 300UI de Hormona Foliculo estimulante (FSH) recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamente asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
Embarazo y lactancia.
Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico.
Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico.
Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas.
Tumores dependientes de hormonas.
Tumores hipotalámicos o hipofisarios.
Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento.
Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo.
Endocrinopatías no gonadales no controladas.
Fallo testicular primario.
Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotrofinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubéutica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos



En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest[®]/hCG. Fenogest[®] no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest[®] durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de Fenogest[®].

Lactancia

Fenogest[®] no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Fenogest[®] está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispesia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastralgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tratamiento en mujeres

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco Frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Tratamiento en Hombres

Muy frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele

Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.

Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y grupo etario:

Dosificación:

El tratamiento con Fenogest® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Fenogest® está destinado a la administración subcutánea o intramuscular.

Mujeres que se someten a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple antes de la fertilización in vitro u otras tecnologías de reproducción asistida:

Se aplican varios protocolos de estimulación para suprimir el pico de LH endógena y controlar los niveles tónicos de LH. Un régimen de uso común para la hiperovulación implica la administración de 150 ~ 300 UI de Fenogest® al día, comenzando los días 2 a 5 del ciclo.

El tratamiento se continúa hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (evaluado mediante la monitorización de los niveles séricos de estrógenos y/o examen de ultrasonido), con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta de las pacientes, normalmente a no más de 450 UI diarias. En general, se logró un desarrollo folicular adecuado en promedio al décimo día de tratamiento. Se administra una única inyección de hasta 10.000 UI de hCG 48 horas después de la última inyección de Fenogest® para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con anovulación (incluido SOP):

El objetivo de la terapia Fenogest® es desarrollar un solo folículo de Graaf maduro del que se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Fenogest® puede administrarse como un ciclo de inyecciones diarias. En las pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, según se evalúe midiendo el tamaño del folículo mediante ecografía y/o secreción de estrógenos. Un régimen de uso común comienza con 75-150 UI de FSH al día y se aumenta en 75 UI a intervalos de 7 o preferiblemente 14 días si es necesario, para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. La dosis diaria máxima no suele ser superior

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a 225 UI de FSH. Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que en el ciclo abandonado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una única inyección de 5000 UI o hasta 10000 UI de hCG 24-48 horas después de la última inyección de Fenogest®. Se recomienda que el paciente tenga coito el día de la administración de hCG y al día siguiente. Alternativamente, se puede realizar la inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y suspender la hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el siguiente ciclo a una dosis menor que la del ciclo anterior.

Grupo Etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo con el criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 y la información para precibir versión 1 allegados mediante radicado No. 20211012214

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el PGR versión 2.2 del producto Fenogest®. se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto

Finalmente, la Sala aclara que la vía de evaluación para renovación es de expediente completo.

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

3.6.3 OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1,5ml

Expediente : 20062121
Radicado : 20191177760 / 20201219410 / 20211138378
Fecha : 15/07/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactantes, niños y adolescentes:

Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).

Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.

Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) $<-2,5$ y SDS <-1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS <0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más. El síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser conformado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos:

Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento. En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de IGI-I (SDS <-2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes. La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral, debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con hepáfisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: solo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Omnitrope® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el cartón después de cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. O conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). O no congelar. O conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. O después de la administración de la primera inyección, el cartucho debe permanecer en el inyector de pluma y debe conservarse en una nevera, a una temperatura de 2 a 8 °C, y solo debe usarse durante un máximo de 28 días.

No usar Omnitrope® si se observa que la solución está turbia. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias: sensibilidad a la insulina. Omnitrope® puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglucemia. Por consiguiente, los pacientes deben ser observados para evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, se pueden cumplir los criterios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo II como resultado de la terapia de somatropina, pero los factores de riesgo como la obesidad (incluyendo pacientes obesos PWS), historia clínica de la familia, tratamiento con esteroides, o deterioro preexistente de la tolerancia a la glucosa han estado presentes en la mayoría de los casos donde se presentó esta situación. En pacientes con diabetes mellitus ya manifestada, la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Hipertensión intracraneal benigna en caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser discontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis. Según algunos reportes, Omnitrope® reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por aumentar la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia de remplazo de corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar la terapia de Omnitrope® en la deficiencia de la hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

Poco común: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Poco comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección[§]

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con alteraciones del crecimiento debido al síndrome de Turner

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

No conocidas: Leucemia[†]

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y la nutrición

No conocidas: Diabetes mellitus tipo 2

Trastornos del sistema nervioso

No conocidas: Parestesia*, hipertensión intracraneal benigna

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Muy comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética*

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

No conocidas: Edema periférico*, reacciones en el lugar de inyección[§]

Investigaciones complementarias

No conocidas: Disminución de cortisol en sangre ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento y remiten en forma espontánea o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionados con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

§ Se informaron reacciones transitorias en el lugar de inyección.

‡ Se desconoce la significación clínica.

† Informado en niños con déficit de la hormona del crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece similar a la observada en niños sin déficit de la hormona del crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección[§]

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Poco común: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección§

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clinicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Común: Artralgia*, Mialgia*,

No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección[§]

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Comun: Parestesia*, síndrome del túnel carpal

No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Muy Común: Artralgia*,

Común: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección[§]

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección
‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reducción de niveles de cortisol sérico

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos promotores de crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de corticotropina (ACTH) deben ajustar cuidadosamente su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar hipoadrenalismo central no detectado previamente o volver inefectiva la dosis baja de reemplazo de glucocorticoides.

En mujeres tratadas con reemplazo estrogénico oral, puede requerirse una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar la meta del tratamiento.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Es posible que las mujeres requieran dosis más altas que los hombres, si bien con el tiempo los hombres muestran una sensibilidad creciente a IGF-I. Esto significa que existe un riesgo que las mujeres, en especial las que reciben terapia estrogénica oral, estén infratratadas, mientras que los hombres estén sobretratados.

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope® 15 mg/1.5 ml en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® 15 mg/1.5 ml debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021026818 del 30 de junio de 2021, en el sentido de:

- Revocar en su totalidad la Resolución No. 2021026818 de 30 de Junio de 2021 que decide negar la solicitud de concesión de evaluación farmacológica e inserto (CDS V 07 02 2018 — febrero 2018), para el producto Omnitrope solución inyectable en cartucho de 15mg / 1,5 ml.

-Se conceda la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA e Inserto (CDS V 07 02_2018 — febrero 2018), para el producto O mnitrope solución inyectable en cartucho de 15mg / 1,5 ml.

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

3.6.4 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 400 mg/16 mL

Expediente : 19956001
Radicado : 20201161927 / 20201171132 / 20211119307
Fecha : 21/06/2021
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:
Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Cáncer epitelial de ovario

Avastin en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario) estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Cáncer cervicouterino

Avastin en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Avastin está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias:

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo elevado de perforación gastrointestinal y de perforación de la vesícula biliar. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas enterovaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Avastin.

Hemorragia

En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC) no tratadas, por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, en pacientes con coagulopatía adquirida o en pacientes que antes de iniciar la administración de Avastin reciben dosis plenas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufrieron una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin tuvieron mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior a dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (endofthalmitis infecciosa y otras afecciones inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no aprobado de Avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con antecedentes recientes de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Hipertensión

Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo convencional ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética nuclear (RMN). En pacientes con PFSR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Avastin. Se desconocen el perfil de seguridad de reiniciar la administración de Avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales - incluidos accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio- fue superior en los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolia arterial corren un riesgo elevado de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir eventos de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos venosos.

Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con eventos tromboembólicos de grado ≤ 3 .

Insuficiencia cardíaca congestiva

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas fueron desde disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta ICC sintomática con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente o ICC preexistente, exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente, no se elevó la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo de antraciclina más bevacizumab en comparación con los pacientes que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, los eventos de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos casos mortales) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más Avastin en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de las heridas con desenlace mortal.

El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4 % de los pacientes tratados con Avastin. En caso de síndrome nefrótico, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Avastin.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe suspender la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No está justificada la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento de mujeres con capacidad de procrear con Avastin se deben analizar con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado 2.6.2 Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM
- Tromboembolia arterial

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión arterial y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión arterial, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos.

Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)	Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)		Reacciones de todos los grados (diferencia $\geq 10\%$ entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrimación aumentada

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis Tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalgia	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda	Artralgia
Trastornos del aparato urinario		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico	
Exploraciones complementarias			Disminución del peso

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las siguientes reacciones adversas, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Acta No. 19 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica. La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCICTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3$ % con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3$ % de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en < 1 % de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia

- Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3\%$ (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8\%$ (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del $2,8\%$ - $17,3\%$ en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el $3,2\%$ - $15,6\%$ en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia.

Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un 0,9% en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo.

Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin (6,2%) y de antraciclina más placebo (6,0%). En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m². En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el $0,9\%$ de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del $3,6\%$ en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del $1,3\%$ en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el $0,7-54,7\%$ de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1\%$ de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4\%$ de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes Ancianos

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



≤65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes >65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (>65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización



Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica
Infecciones e infestaciones		
Fascitis necrotizante ^{1,2}	Rara	107
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad ^{2,4}	Desconocida	81
Reacciones a la infusión ³	Desconocida	81
Trastornos del sistema nervioso		
Encefalopatía hipertensiva ^{3,4}	Muy rara	35
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ²	Rara	36
Trastornos vasculares		
Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2,4}	Desconocida	71, 72
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Perforación del tabique nasal	Desconocida	49
Hipertensión pulmonar	Desconocida	55
Disfonía	Frecuente	66
Trastornos gastrointestinales		
Úlcera gastrointestinal	Desconocida	82
Trastornos hepatobiliares		
Perforación de la vesícula biliar	Desconocida	101
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Osteonecrosis de mandíbula ⁵	Desconocida	87
Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6,7}	Desconocida	118
Trastornos congénitos, familiares y genéticos		
Anomalías fetales ⁸	Desconocida	115

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas.

² V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

³ Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.

⁴ V. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos.

⁵ Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

⁶ Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. 2.5.4 Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría.

⁷ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

⁸ Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. 2.5.2 Uso en poblaciones especiales, Embarazo.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida; algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar a una meningoencefalitis; Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

Interacciones:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Avastin (bevacizumab). No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en el aclaramiento del bevacizumab entre los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia y los tratados con Avastin en asociación con interferón α -2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos

No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón α -2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede manifestarse por fragmentación eritrocítica, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observó también hipertensión arterial (incluidas las crisis hipertensivas), concentración de creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos eventos adversos revirtieron tras retirar el bevacizumab y el maleato de sunitinib

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Tratamiento de primera línea del CPNM en combinación con quimioterapia que incluya algún derivado del platino

Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad. Consúltese la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión i.v. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario -- Estadío III y IV

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán (en Ensayos clínicos/Eficacia, Estudio GOG-0240, se presenta más información sobre los regímenes de quimioterapia).

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión i.v. Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004968 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201161927
- Información para prescribir CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201161927

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de (2021), numeral 3.6.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Composición:

Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Cáncer cervicouterino

Avastin en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- **Cualquier componente del producto;**
- **Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.**

Avastin está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias:

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo elevado de perforación gastrointestinal y de perforación de la vesícula biliar. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas enterovaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Avastin.

Hemorragia

En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC) no tratadas, por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, en pacientes con coagulopatía adquirida o en pacientes que antes de iniciar la administración de Avastin reciben dosis plenas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufrieron una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin tuvieran mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior a dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (endofthalmitis infecciosa y otras afecciones inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no aprobado de Avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con antecedentes recientes de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Hipertensión

Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo convencional ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética nuclear (RMN). En pacientes con PFSR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Avastin. Se desconocen el perfil de seguridad de reiniciar la administración de Avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales - incluidos accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio- fue superior en los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolia arterial corren un riesgo elevado de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir eventos de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos venosos.

Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con eventos tromboembólicos de grado ≤ 3 .

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia cardíaca congestiva

En estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas fueron desde disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta ICC sintomática con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiopatología clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente o ICC preexistente, exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente, no se elevó la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo de antraciclina más bevacizumab en comparación con los pacientes que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, los eventos de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos casos mortales) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más Avastin en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de las heridas con desenlace mortal.

El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Proteinuria

En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4 % de los pacientes tratados con Avastin. En caso de síndrome nefrótico, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Avastin.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe suspender la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No está justificada la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento de mujeres con capacidad de procrear con Avastin se deben analizar con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado 2.6.2 Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM
- Tromboembolia arterial

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión arterial y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión arterial, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos.

Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)	Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)		Reacciones de todos los grados (diferencia $\geq 10\%$ entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartría
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrimación aumentada
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis Tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalgia	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Síndrome de eritrodismetria palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</i>		Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda	Artralgia
<i>Trastornos del aparato urinario</i>		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i>	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Dolor pélvico	
<i>Exploraciones complementarias</i>			Disminución del peso

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las siguientes reacciones adversas, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica. La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCICTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3\%$ con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5% en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3\%$ de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en $<1\%$ de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el $2,4\%$ (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el $3,8\%$ (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales).

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3\%$ (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8\%$ (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del $2,8- 17,3\%$ en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el $3,2-15,6\%$ en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia.

Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un 0,9% en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo.

Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin (6,2%) y de antraciclina más placebo (6,0%). En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m². En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1\%$ de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4\%$ de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes Ancianos

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes >65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (>65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica
Infecciones e infestaciones		
Fascitis necrotizante ^{1,2}	Rara	107
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad ^{2,4}	Desconocida	81
Reacciones a la infusión ³	Desconocida	81
Trastornos del sistema nervioso		
Encefalopatía hipertensiva ^{3,4}	Muy rara	35
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ²	Rara	36
Trastornos vasculares		
Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2,4}	Desconocida	71, 72
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Perforación del tabique nasal	Desconocida	49
Hipertensión pulmonar	Desconocida	55
Disfonía	Frecuente	66
Trastornos gastrointestinales		
Úlcera gastrointestinal	Desconocida	82
Trastornos hepato biliares		
Perforación de la vesícula biliar	Desconocida	101
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Osteonecrosis de mandíbula ⁵	Desconocida	87
Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6,7}	Desconocida	118
Trastornos congénitos, familiares y genéticos		
Anomalías fetales ⁸	Desconocida	115

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas.

² V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

³ Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.

⁴ V. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos.

⁵ Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

⁶ Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. 2.5.4 Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría.

⁷ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

⁸ Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. 2.5.2 Uso en poblaciones especiales, Embarazo.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado)

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida; algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar a una meningoencefalitis; Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

Interacciones:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Avastin (bevacizumab). No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en el aclaramiento del bevacizumab entre los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia y los tratados con Avastin en asociación con interferón α -2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos

No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón α -2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede manifestarse por fragmentación eritrocítica, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observó también hipertensión arterial (incluidas las crisis hipertensivas), concentración de creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos eventos adversos revirtieron tras retirar el bevacizumab y el maleato de sunitinib

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:
Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Tratamiento de primera línea del CPNM en combinación con quimioterapia que incluya algún derivado del platino

Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad. Consúltese la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión i.v. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario -- Estadío III y IV

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer cervicouterino

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán (en Ensayos clínicos/Eficacia, Estudio GOG-0240, se presenta más información sobre los regímenes de quimioterapia).

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión i.v. Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

En cuanto a la Indicación “ Avastin, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario) estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV”, la Sala recomienda negar esta indicación debido a que el interesado no dió respuesta satisfactoria al requerimiento de la Sala por cuanto los estudios fase III GOG 0218 y ICON7 en los que, tratándose de terapia de adición, no demostraron diferencias en el desenlace de sobrevida global (datos maduros) con respecto al grupo comparador.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el PGR versión 3.0 del producto Avastin. se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.5 MAGNION 50 UI

Expediente : 20057354
Radicado : 20191138221 / 20191192209 / 20201089754 / 20201211108 /
20211106719
Fecha : 01/06/2021
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 50 UI de Toxina de Clostridium botulinum tipo A

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetil colina presináptica:

Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódico.

Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. Bruxismo temporo - maxilar.

Proctología: fisura anal.

Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Otros: tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

Migraña crónica: Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

Magnion® no debe administrarse en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.
- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Pacientes con desordenes respiratorios severos.
- Embarazo y lactancia.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección.

Precauciones y advertencias:

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

Pediatría: Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad.

La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico.

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

Geriatría: Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

Oftalmología: En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección.

Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado.

El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A.

Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares.

Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular

(Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

- Generales: Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.
- Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.
- Estrabismo: Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.
- Blefaroespasmos: Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagooftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.
- Líneas glabellares: En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento. Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen dolor de cabeza difuso y/o dolor de cabeza localizados; debilidad local de los músculos inyectados representa la acción farmacológica esperada, mientras que la debilidad del músculo cercano también puede ocurrir debido a la propagación de toxinas.
- Gastrointestinales:
 - ✓ Se han reportado muertes como complicación de disfagia severa con la toxina botulínica. En pacientes con distonía cervical, se notificó disfagia en el 19% de los pacientes. La mayoría de las disfagias se informaron como leves o moderadas, sin embargo, la disnea acompañó la disfagia en aproximadamente el 20% de estos casos.
 - ✓ Muy frecuentes (10% o más): disfagia (hasta 19%)
 - ✓ Frecuentes (1% a 10%): estreñimiento, náuseas
 - ✓ Poco frecuentes (0.1% a 1%): sequedad oral. Frecuencia no informada: dificultad para tragar, dolor en la mandíbula. Informes posteriores a la comercialización: dolor abdominal, diarrea, boca seca, vómitos, anorexia.
- Respiratorios:

Los pacientes en los ensayos de espasticidad de las extremidades superiores que tenían una función respiratoria estable y reducida al inicio del estudio experimentaron un mayor cambio en la tasa de eventos en la capacidad vital forzada (disminución del 15% o más o 20% o más) en comparación con el placebo. Estas diferencias con el placebo no fueron estadísticamente significativas, pero notables. Entre los pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva de etiología neuromuscular e hiperactividad del detrusor asociada con una afección neurológica, la tasa de eventos de disminución de la capacidad vital forzada

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(FVC) fue de 15% o 20% o más, también fue mayor en pacientes tratados en comparación con placebo.

La bronquitis se ha informado con mayor frecuencia en pacientes tratados por espasticidad de las extremidades superiores (3% frente a 1%) en comparación con placebo. En pacientes con función pulmonar reducida tratados por espasticidad de las extremidades superiores, las infecciones del tracto respiratorio superior se informaron con mayor frecuencia en pacientes tratados en comparación con placebo (hasta 11% frente a 6%).

En pacientes tratados por espasticidad de miembros inferiores, las infecciones del tracto respiratorio superior se informaron con mayor frecuencia en comparación con placebo (2% frente a 1%).

En pacientes pediátricos tratados por espasticidad de las extremidades superiores, las infecciones del tracto respiratorio superior se informaron con mayor frecuencia en comparación con placebo (17% [6 unidades/kg]; 10% [3 unidades/kg]; 9% [placebo]).

Muy frecuentes (10% o más): infección del tracto respiratorio superior

Frecuentes (1% a 10%): bronquitis, tos, rinitis, disnea, faringitis, rinorrea, congestión nasal.
Informes posteriores a la comercialización: neumonía por aspiración, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria.

- Sistema nervioso:

Frecuentes (1% a 10%): dolor de cabeza, empeoramiento de la migraña, paresia facial, mareos, hipertonía, trastornos del habla, convulsiones

Poco frecuentes (0.1% a 1%): vértigo

Frecuencia no reportada: VII trastorno nervioso

Informes posteriores a la comercialización: plexopatía braquial, parálisis facial, hipoestesia, entumecimiento localizado, miastenia gravis, parestesia, neuropatía periférica, radiculopatía, síncope.

- Genitourinario:

Muy frecuentes (10% o más): infección del tracto urinario (hasta 26%), retención urinaria (hasta 17%)

Frecuentes (1% a 10%): disuria, hematuria, bacteriuria, volumen residual de orina

En ensayos en pacientes con vejiga hiperactiva (VH), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia dentro de las primeras 12 semanas después de la inyección intradetrusor fueron infección del tracto urinario (ITU; 18%), disuria (9%), retención urinaria (6%), bacteriuria (4%) y volumen residual de orina (3%). Se observó una mayor incidencia de ITU en pacientes con diabetes que en aquellos sin diabetes (31% vs 26%). La incidencia de ITU aumentó en pacientes que experimentaron un volumen máximo de orina residual post-vacío (PVR) de más de 200 ml después de la inyección en comparación con aquellos cuyo volumen de orina PVR fue de 200 ml o menos (44% frente a 23%).

Entre los pacientes con hiperactividad del detrusor asociada con una condición neurológica, la infección del tracto urinario y la retención urinaria ocurrieron en 24% y 17%, respectivamente.

- Musculoquelético:

Frecuentes (1% a 10%): dolor en las extremidades, debilidad muscular, astenia, dolor de espalda, hipertonía, rigidez, caída, trastornos de la marcha, espasmo muscular, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética, mialgia

Poco frecuentes (0.1% a 1%): dolor de mandíbula

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Informes posteriores a la comercialización: denervación/atrofia muscular, espasmos musculares localizados/contracciones musculares involuntarias, disartria.

- Cardiovascular:

Frecuentes (1% a 10%): hipertensión

Frecuencia no informada: arritmia, infarto de miocardio (a veces mortal)

- Local:

Frecuentes (1% a 10%): dolor en el lugar de la inyección

- Ocular:

Muy frecuentes (10% o más): Ptosis (hasta 21%)

Frecuentes (1% a 10%): ptosis del párpado, ptosis de la frente, queratitis punteada superficial, ojo seco

Poco frecuentes (0.1% a 1%): edema de párpados, infección ocular, diplopía, hemorragia retrobulbar

Muy raros (menos del 0.01%): perforación corneal

Frecuencia no informada: irritación, lagrimeo, lagofthalmos, fotofobia, ectropión, queratitis, diplopía, hinchazón local de la piel del párpado que dura varios días después de la inyección del párpado, parpadeo reducido (por la inyección del músculo orbicular que puede conducir a una exposición corneal grave) defecto epitelial persistente

Informes posteriores a la comercialización: trastornos visuales, estrabismo, visión borrosa.

- Hipersensibilidad:

Se ha informado un caso fatal de anafilaxia; en este caso, se usó lidocaína como diluyente y, por lo tanto, no se puede determinar el agente causal.

Frecuencia no informada: anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de partes blandas, disnea

- Otros:

Frecuentes (1% a 10%): fatiga, astenia, fiebre,

Frecuencia no informada: parálisis facial focal, síncope, exacerbación de miastenia gravis

Informes posteriores a la comercialización: hipoacusia, hipoestesia, malestar general, radiculopatía, acúfenos

- Dermatológica:

Frecuentes (1% a 10%): prurito, opresión en la piel

Frecuencia no informada: erupción cutánea difusa

Informes posteriores a la comercialización: alopecia (incluida la madarosis), hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, eritema multiforme, dermatitis psoriasiforme, erupción psoriasiforme

- Inmunológico:

Frecuentes (1% a 10%): síndrome gripal, infección

Frecuencia no informada: inmunogenicidad (formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina botulínica tipo A que puede reducir la efectividad de la terapia)

- Hematológico:

Frecuentes (1% a 10%): hemorragia

- Psiquiátrico:

Frecuentes (1% a 10%): ansiedad

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones: No aplica

Vía de administración: Intramuscular e intradérmica

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.
- **Población pediátrica:** No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación: (No hay datos disponibles).
 - Blefaroespasma/espasmo hemifacial 12 años
 - Distonía cervical 12 años
 - Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años
 - Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años
 - Migraña crónica 18 años
 - Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años
 - Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimos válidos ni el número de puntos de inyección por músculo en todas las indicaciones. En estos casos, el médico preparará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante titulación.

Dosis en indicaciones aprobadas. dosis total máxima en cada indicación

Guía de administración.

- Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral infantil

Aguja recomendada: Aguja estéril de 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm

Guía de administración: Se administra la dosis dividida en dos inyecciones, una en la cabeza medial y otra en la lateral del músculo gastrocnemio (gemelos de la pantorrilla) afectado.

- Dosis recomendada:

Hemiplejía: la dosis inicial recomendada es de 4 Unidades/kg de peso corporal en el miembro afectado.

Diplejía: la dosis inicial recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los miembros afectados.

- Dosis total máxima: 200 Unidades

Espasticidad de miembro superior secundaria a un ictus

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

Dosis total máxima: En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados. No se debe reinyectar antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la última inyección.

- Espasticidad de miembro inferior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en adultos que afecta al tobillo es de 300 Unidades divididas entre 3 músculos.

- Blefaroespasma/ Espasmo hemifacial

Aguja recomendada: Aguja estéril, de calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm

Guía de administración: No se requiere guía electromiográfica.

Dosis recomendada: La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 Unidades inyectada en – los músculos orbiculares del ojo medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular del ojo lateral del párpado inferior. Si los espasmos interfieren con la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior.

Dosis total máxima: La dosis inicial no debe exceder las 25 Unidades por ojo. En el tratamiento del blefaroespasma la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas

- Distonía cervical

Aguja recomendada: Aguja del tamaño apropiado (generalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

Guía de administración: En ensayos clínicos, el tratamiento de la distonía cervical generalmente implica la inyección de MAGNION en el músculo(s) esternocleidomastoideo, en el elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, semiespinal, largo del cuello y/o trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede estar implicado y por tanto requerir tratamiento. Para seleccionar la dosis adecuada, se debe tener en cuenta la masa muscular y el grado

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de hipertrofia o atrofia muscular. Los patrones de activación muscular pueden cambiar de forma espontánea en la distonía cervical sin que exista un cambio en la manifestación clínica de la distonía. En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica.

Dosis recomendada: No se deben inyectar más de 200 Unidades totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la respuesta inicial. Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja en pacientes que no lo hayan recibido previamente. No se deben inyectar más de 50 Unidades en un solo punto. Tampoco se deben administrar más de 100 Unidades en el músculo esternocleidomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debería inyectar el esternocleidomastoideo bilateralmente.

Dosis total máxima: No se debe exceder una dosis total de 300 Unidades en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas.

- Cefalea Tensional

Aguja recomendada: Aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo

Guía de administración: La cefalea tensional debe diagnosticarse y MAGNION debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los médicos expertos en el tratamiento de la cefalea tensional. Las inyecciones deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm en la región del cuello para los pacientes con músculos del cuello sumamente gruesos. Con la excepción del músculo prócer, que debe inyectarse en un punto (línea media), se debe inyectar todos los músculos en ambos lados, administrándose la mitad del número de inyecciones en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello, y la otra mitad, en el derecho. Si existe una o varias localizaciones predominantes del dolor, pueden administrarse más inyecciones en uno o ambos lados, hasta en tres grupos específicos de músculos (occipital, temporal y trapecio).

Dosis recomendada: De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

- Vejiga hiperactiva

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido (con o sin sedación) según la práctica del centro. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento.

Se inyecta MAGNION reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trigono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina con el fin de alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver el diagrama). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga no debe vaciarse para que los pacientes puedan probar su capacidad de vaciado antes de

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



abandonar la clínica. Debe mantenerse al paciente en 12 observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones y hasta que se haya producido un vaciado espontáneo.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 100 Unidades de MAGNION en inyecciones de 0,5 ml (5 Unidades) administradas en 20 puntos del detrusor.

- Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico diluido (con o sin sedación) o bien anestesia general. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento de inyección.

Se inyecta MAGNION reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trigono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml 13 de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 200 Unidades de MAGNION en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

- Hiperhidrosis focal de la axila y palmar

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 30 Gauge.

Guía de administración: El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.

Dosis recomendada: Se inyectan 50 Unidades de MAGNION por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

Dosis total máxima: No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas.

- Técnica de Dilución:

Previo a la administración de Magnion® se debe reconstituir el vial en solución salina normal al 0.9%. Se recomienda una dilución lenta y suave con el fin de no alterar las características biológicas del medicamento.

Todos los viales de Magnion® vienen empacados al vacio. Si no se haya vacio en el momento de la introducción de la aguja para la reconstitución, se debe desechar el vial. Por favor registre la fecha y hora de la reconstitución. Una vez reconstituido, se recomienda la conservación de Magnion® a temperatura constante entre 2 y 8 grados centígrados. La solución obtenida debe ser transparente, clara y libre de partículas.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021018420 del 18 de mayo de 2021, en el sentido de:

- Revocar parcialmente la resolución 2021018420 de 18 de Mayo de 2021, mediante la cual únicamente se aprueba la evaluación farmacológica del producto Magnion 50U, y en su efecto, se proceda a incluir la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto Magnion 200U.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado en cuanto al concepto emitido en el Acta No. 15 de (2020), numeral 3.6.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el concepto de la evaluación farmacológica aplica para las dos concentraciones del producto Magnion 50U y Magnion 200U. Así mismo, se permite aclarar que estos productos surten la evaluación de expediente completo.

3.6.6 ERBITUX®

Expediente : 19953428
Radicado : 20201190136 / 20211127349 / 20211132159
Fecha : 07/07/2021
Interesado : Merck S.A

Composición:

Cada ml contiene 5 mg de Cetuximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Erbix® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen RAS de tipo nativo.

- en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.

- como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Erbix® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

- en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Erbitux® está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas (grados 3 o 4; Instituto Nacional de Cáncer de E.U.A – Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; CTCAE) provocadas por cetuximab.

La combinación de Erbitux con productos quimioterápicos conteniendo oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con RAS mutado en base a los ensayos comerciales disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento combinado, deben considerarse las contraindicaciones para el uso concomitante de agentes quimioterápicos o radioterapia

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo anafilácticas.

Reacciones severas relacionadas con la perfusión incluyendo reacciones anafilácticas, pueden ocurrir comúnmente y en algunos casos con desenlace fatal.

La ocurrencia de reacciones serias relacionadas con la perfusión requiere discontinuación inmediata y permanente de la terapia con cetuximab y puede ser necesario tratamiento de emergencia. Algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafiláctica o anafilactoide o representar un síndrome de liberación de citoquina (CRS).

Los síntomas pueden presentarse durante la primera perfusión y hasta varias horas después o con infusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de una aparición tan tardía y darles instrucciones de consultar a su médico si se presentaran síntomas o signos de reacciones relacionadas con la perfusión.

Los síntomas pueden incluir broncoespasmo, urticaria, aumento o descenso de la presión arterial, pérdida de conciencia o shock. En casos raros, se ha observado angina de pecho, infarto de miocardio o paro cardíaco.

Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir tan pronto como dentro de unos pocos minutos de la primera perfusión, por ejemplo, debido a reacción cruzada de anticuerpos IgE con cetuximab. Estas reacciones están comúnmente asociadas con broncoespasmo y urticaria. Ellas pueden ocurrir a pesar del uso de pre medicación.

El riesgo de reacciones anafilácticas está muy aumentado en pacientes con historial de alergia a la carne roja o picaduras de garrapatas o resultados positivos de las pruebas de anticuerpos IgE contra cetuximab (α -1-3galactosa).

En esos pacientes cetuximab debería ser administrado solo luego de una evaluación del riesgo beneficio, incluyendo tratamientos alternativos, y solo bajo supervisión cercana de un personal bien entrenado y con equipo de resucitación listo.

La primera dosis debe ser administrada lentamente y la velocidad no debe exceder los 5mg/mL mientras que todos los signos vitales son monitoreados cercanamente por al menos 2 horas.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si durante la primera perfusión, una reacción relacionada con la perfusión si ocurre dentro de los primeros 15 minutos, la perfusión debería ser detenida. Una evaluación cuidadosa del riesgo beneficio debe ser realizada teniendo en consideración si el paciente se ha realizado anticuerpos IgE antes de que se de la perfusión subsecuente.

Si una reacción relacionada con la perfusión se desarrolla más tarde durante la perfusión, o en una perfusión subsecuente un manejo más profundo dependerá en su gravedad:

- a) Grado 1: continuar perfusión lenta bajo supervisión cercana
- b) Grado 2: continuar con perfusión lenta y administrar tratamiento inmediatamente para los síntomas.
- c) Grado 3 y 4: Detener la perfusión inmediatamente, tratar los síntomas vigorosamente y contraindicar el uso posterior de cetuximab.

El síndrome de liberación de citoquina (CRS) ocurre típicamente una hora luego de la perfusión y se asocia con menos frecuencia con broncoespasmo y urticaria. CRS normalmente es más grave en relación con la primera perfusión.

Reacciones leves a moderadas relacionadas con la perfusión son muy comunes incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos o disnea que ocurren en una relación temporal cercana principalmente a la primera perfusión de cetuximab.

Si el paciente experimenta reacción relacionada con la perfusión leve a moderada, la velocidad de perfusión puede ser disminuida. Se recomienda mantener esta menor velocidad de perfusión en las perfusiones subsecuentes.

Se requiere un monitoreo cercano de los pacientes, particularmente durante la primera administración.

Se recomienda tener atención especial con los pacientes con estado funcional reducido y patología cardiopulmonar preexistente.

Trastornos respiratorios

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), incluidos casos mortales, perteneciendo la mayoría de los pacientes a la población japonesa.

Fueron frecuentes en los casos mortales factores de contribución o confusión, como quimioterapia concomitante que demostró estar asociada con la ILD, y enfermedades pulmonares preexistentes. Se debe supervisar cuidadosamente a dichos pacientes. En el caso de presentarse síntomas (como disnea, tos o fiebre) o hallazgos radiográficos que sugieran ILD, se debe realizar una investigación diagnóstica de forma rápida.

Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la administración de Erbitux® y el paciente debe ser tratado apropiadamente.

Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas son muy comunes y tal vez requieran interrumpir o suspender el

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento. Las directrices de práctica clínica indican que se debe considerar el uso de tetraciclinas por vía oral (6 – 8 semanas) y la aplicación tópica de crema de hidrocortisona al 1% con humectante. Se han utilizado corticoides tópicos de alta potencia o tetraciclinas por vía oral para el tratamiento de las reacciones cutáneas.

Si un paciente presenta reacciones cutáneas severas (\geq grado 3; Instituto Nacional del Cáncer de EUA – Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos; CTCAE), debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux®. Solo se puede retomar el tratamiento si la reacción mejora a un grado 2. Si es la primera vez que apareció una reacción cutánea severa, debe reinstaurarse el tratamiento sin cambiar las dosis.

Al aparecer reacciones cutáneas severas por segunda o tercera vez, debe interrumpirse nuevamente el tratamiento con Erbitux®. Sólo se puede retomar el tratamiento a un nivel de dosis más bajo (200 mg/m² del área de superficie corporal después de la segunda aparición, y 150 mg/m² después de la tercera aparición), si se ha resuelto la reacción al grado 2.

Si aparecieran reacciones cutáneas severas una cuarta vez o si no se resuelven a grado 2 durante la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux® de manera permanente.

Trastornos electrolíticos

Es frecuente que se produzca una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio, lo que puede llevar a una hipomagnesemia severa. La hipomagnesemia es reversible luego de interrumpir Erbitux®. Además, puede aparecer hipopotasemia como consecuencia de diarrea. También puede aparecer hipocalcemia; puede aumentar la frecuencia de hipocalcemia severa en particular en combinación con una quimioterapia basada en platino. Se recomienda hacer la determinación de los niveles séricos de los electrolitos antes de iniciar el tratamiento con Erbitux® y durante el mismo y se recomienda restituir los electrolitos, según corresponda.

Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas

Los pacientes que reciben Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de aparición de neutropenia severa, lo que puede llevar a complicaciones infecciosas subsiguientes como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En este tipo de pacientes se recomienda un monitoreo cuidadoso, en particular en aquellos que presentan lesiones cutáneas, mucositis o diarrea que pueden facilitar la aparición de infecciones.

Trastornos cardiovasculares

Se ha observado una frecuencia aumentada de acontecimientos cardiovasculares serios y a veces mortales y de muertes surgidas a raíz del tratamiento en la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y el carcinoma colorrectal. En algunos estudios se ha observado una asociación con una edad \geq 65 años. Cuando se prescriba Erbitux®, debe tenerse en cuenta el estado y desempeño cardiovascular de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotóxicos como las fluoropirimidinas.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares

Se han descrito casos de queratitis y queratitis ulcerosa con el uso de cetuximab. Se recomienda que los pacientes con signos y síntomas sugestivos de queratitis consulten a un oftalmólogo. Si se diagnosticara queratitis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerosa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Cetuximab.

Se recomienda prestar atención especial en los pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa o con casos severos de ojo seco.

Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS Erbitux® no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS en particular en combinación con la perfusión continua de 5-fluorouracilo/ ácido folínico más oxaliplatino .

Tratamiento combinado

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también al prospecto de estos productos medicinales. Existe experiencia limitada en el uso de Erbitux en combinación con la radioterapia en el cáncer colorrectal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o usen máquinas hasta que remitan los efectos.

Poblaciones especiales

A la fecha sólo se han investigado pacientes con una función renal y hepática adecuada (creatininemia $\leq 1,5$ veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina $\leq 1,5$ veces el límite superior normal).

No se ha estudiado Erbitux® en pacientes con uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio anormales: hemoglobina $< 9\text{g/dl}$, conteo leucocitario $< 3.000/\text{mm}^3$, conteo absoluto de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$, conteo plaquetario $< 100.000/\text{mm}^3$.

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Erbitux® en los pacientes pediátricos, menores de 18 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos, tal como se comunicará en un estudio fase I.

No se requieren ajustes de dosis en los ancianos, pero la experiencia con los pacientes de 75 años o más es limitada.

Reacciones adversas:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos adversos abajo enumerados pueden esperarse bajo tratamiento con Erbitux®. Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

No común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Un asterisco (*) indica que se presenta información adicional sobre el efecto indeseado respectivo abajo de la tabla.

Trastornos del sistema nervioso:

Común: Cefaleas.

Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica

Trastornos oculares

Común: Conjuntivitis.

No común: Blefaritis, queratitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

No común: Embolismo pulmonar.

Raro: Enfermedad pulmonar intersticial, la cual puede ser mortal.

Trastornos gastrointestinales

Común: Diarrea, náuseas, vómitos.

Trastornos cutáneos y de tejidos subcutáneos

Muy común: Reacciones cutáneas*.

Muy raro: Síndrome de StevensJohnson necrosis epidérmica tóxica.

Frec. no conocida: Sobreinfección de lesiones cutáneas*.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy comunes: Hipomagnesemia

Comunes: Deshidratación, en particular secundaria a diarrea o mucositis; Hipocalcemia (ver sección Advertencias y Precauciones especiales); anorexia que puede provocar adelgazamiento.

Trastornos vasculares

No común: Trombosis venosa profunda

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión* (ver sección Advertencias y Precauciones especiales); mucositis, en algunos casos grave. La mucositis puede llevar a epistaxis.

Comunes: Reacciones severas relacionadas con la perfusión*, en algunos casos con desenlace fatal (ver sección Advertencias y Precauciones especiales): fatiga.

Trastornos hepato biliares

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy comunes: Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, AP).

Información adicional

En términos generales, no se observó ninguna diferencia clínica relevante entre géneros. Reacciones vinculadas a la perfusión Es muy común ver reacciones a la perfusión leves o moderadas, comprendiendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos, o disnea, los que ocurren cercanos en el tiempo, fundamentalmente con la primera perfusión de Erbitux®.

Es posible que comúnmente aparezcan reacciones severas relacionadas con la perfusión, en raros casos con desenlace fatal. Habitualmente aparecen durante o dentro de la primera hora de la perfusión inicial de Erbitux®, pero pueden aparecer tras varias horas o con las infusiones subsiguientes. Si bien aún no se han identificado los mecanismos subyacentes, algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafilactoide/anafiláctica y pueden incluir síntomas como broncoespasmo, urticaria, aumento o disminución de la presión sanguínea, pérdida de conciencia o shock. En raros casos se ha descrito la aparición de angina de pecho, infarto miocárdico o paro cardíaco.

Para el manejo clínico de las reacciones relacionadas con la perfusión, ver “Advertencias y Precauciones especiales”.

Reacciones cutáneas

Pueden aparecer reacciones cutáneas en más de 80% de los pacientes, y se presentan fundamentalmente como una erupción tipo acné y/o, con menor frecuencia, como prurito, piel seca, descamación, hipertrichosis, o trastornos ungueales (por ejemplo: paroniquia). Aproximadamente 15% de las reacciones cutáneas son severas, incluyendo casos únicos de necrosis cutánea. La mayoría de las reacciones cutáneas se presentan dentro de las tres primeras semanas de tratamiento. Generalmente se resuelven sin secuelas, con el tiempo, después de interrumpir el tratamiento, si se siguen los ajustes recomendados en el régimen posológico.

Las lesiones cutáneas inducidas por Erbitux® pueden predisponer a los pacientes a sobreinfecciones (por ejemplo, con *S. aureus*), lo que puede llevar a complicaciones posteriores, como celulitis, erisipelas, o, potencialmente, puede haber un desenlace fatal por síndrome de piel escaldada estafilocócico, fascitis necrotizante o sepsis.

Tratamiento combinado

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también a sus respectivos prospectos.

Por efectos adversos en combinación con otros agentes quimioterápicos, por favor referirse a ‘Interacciones’. En combinación con radioterapia local de cabeza y cuello, los otros efectos indeseables fueron los habituales de la radioterapia (como mucositis, dermatitis rádica, disfagia o leucopenia, presentándose fundamentalmente como linfocitopenia). En un estudio clínico controlado, aleatorizado, con 424 pacientes, que declaraban tasas de dermatitis rádica severa aguda y mucositis, así como eventos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron levemente más altos en pacientes que recibían radioterapia en combinación con Erbitux®, que en los que recibían radioterapia sola.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

En combinación con la quimioterapia basada en platino, puede aumentar la frecuencia de leucopenia severa o neutropenia severa, y así puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como una neutropenia febril, neumonía y sepsis comparado con la quimioterapia basada solo en platino (ver también 'Advertencias especiales y precauciones').

En combinación con fluoropirimidinas, se vio un aumento de la frecuencia de isquemia cardíaca incluyendo el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, así como la frecuencia del síndrome mano-pie (eritro disestesia palmoplantar), comparado con la frecuencia observada con fluoropirimidinas.

Un estudio de interacción formal con irinotecan en humanos mostró una farmacocinética inalterada de ambas drogas al usarse en combinación. Los datos clínicos no mostraron influencia sobre el perfil de seguridad de Erbitux®. No se han realizado otros estudios de interacción formales con Erbitux® en humanos.

En combinación con capecitabina y oxaliplatino (XELOX), se puede aumentar la frecuencia de diarrea severa.

Vía de administración: Perfusión

Dosificación y Grupo etario:

Erbitux® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de los productos medicinales antineoplásicos. Se necesita un monitoreo cercano durante el tiempo de perfusión y por lo menos 1 hora después de finalizar la misma.

Debe disponerse de equipos de reanimación.

Antes de la primera perfusión, los pacientes deben recibir premedicación con un antihistamínico y un corticosteroide al menos una hora previa a la administración de cetuximab. Esta premedicación se recomienda antes de todas las infusiones subsiguientes.

En todas las indicaciones, se administra Erbitux® una vez por semana. La primera dosis es 400 mg de Erbitux® por m² de área de superficie corporal y debe ser administrado lentamente y la velocidad de perfusión no debe exceder los 5mg/mL (ver sección Advertencias y Precauciones especiales). El período de perfusión recomendado de 120 minutos. Todas las dosis semanales subsiguientes son 250 mg por m² de área de superficie corporal, cada uno con un período de perfusión recomendado de 60 minutos. La velocidad de perfusión máxima no debe superar los 10 mg/min.

Cáncer colorrectal

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia o como agente único. Se requiere evidencia del estado mutacional del RAS (KRAS y NRAS) antes de comenzar el tratamiento con Erbitux. El estado mutacional debe ser determinado por un laboratorio experimentado utilizando métodos validados para detección de mutaciones en KRAS y NRAS (exones 2, 3 y 4). Para la dosificación o para

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las modificaciones de dosis recomendadas de los agentes quimioterápicos usados concomitantemente, por favor referirse a los prospectos de estos productos medicinales. No deben administrarse hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

Se recomienda continuar con el tratamiento con Erbitux® hasta la progresión la enfermedad.

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

En los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, se utiliza Erbitux® concomitantemente con radioterapia. Se recomienda iniciar la terapia con Erbitux® una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con Erbitux® hasta el final del período de radioterapia.

En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de Erbitux® como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. No debe administrarse quimioterapia hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

Instrucciones para uso y manejo

Se administra Erbitux® 5 mg/mL por vía intravenosa con una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba con jeringa. Debe utilizarse una vía de perfusión aparte para la perfusión, y debe enjuagarse la vía con una solución para inyección de cloruro de sodio estéril 9 mg/mL (0.9%) al final de la perfusión. Erbitux® 5 mg/mL es una solución incolora.

Erbitux® 5 mg/mL es compatible con:

- Bolsas de PE (polietileno), EVA (etil vinil acetato) o PVC (polivinil cloruro),
- Aparatos de perfusión de PE, EVA, PVC, TP (poliolefina termoplástica) o PUR (poliuretano),
- Jeringas para bombas de jeringas de PP (polipropileno).

Erbitux® no contiene conservantes antimicrobianos o agentes bacteriostáticos. Por lo tanto, al preparar la perfusión debe asegurarse un manejo aséptico. Se recomienda fuertemente usar inmediatamente después de abrir.

Erbitux® 5 mg/mL debe prepararse de la siguiente manera:

Para administración con bomba de perfusión o goteo por gravedad (diluido con solución de cloruro de sodio estéril de 9 mg/mL (0.9%)): Tomar una bolsa de perfusión de un tamaño adecuado de solución de cloruro de sodio estéril de 9 mg/mL (0.9%). Calcular el volumen necesario de Erbitux®. Extraer un volumen adecuado de la solución de cloruro de sodio de la bolsa de perfusión, utilizando una jeringa estéril apropiada con una aguja adecuada. Tomar una jeringa estéril apropiada y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen necesario de Erbitux® de un vial. Transferir Erbitux® en la bolsa de perfusión preparada. Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de perfusión y cebarla con el Erbitux® diluido antes de iniciar la perfusión. Utilizar un goteo por

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gravedad o una bomba de perfusión para administración. Programar y controlar la velocidad como se explica arriba.

Para administración con bomba de perfusión o goteo por gravedad (no diluido): Calcular el volumen necesario de Erbitux®. Tomar una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 mL) y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen adecuado de Erbitux® de un vial. Transferir Erbitux® a un recipiente evacuado estéril o bolsa. Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de perfusión y cebarla con Erbitux® antes de comenzar la perfusión. Configurar y controlar la velocidad como se explica arriba.

Para administración con una bomba de jeringa: Calcular el volumen requerido de Erbitux®. Tomar una jeringa estéril apropiada y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen necesario de Erbitux® de un vial. Retirar la aguja y poner la jeringa en la bomba de la jeringa. Conectar la vía de perfusión a la jeringa, configurar y controlar la velocidad tal como se explica arriba y comenzar la perfusión después de cebar la vía con Erbitux® o solución de cloruro de sodio estéril 9 mg/mL (0.9%). De ser necesario, repetir este procedimiento hasta infundir el volumen calculado.

Incompatibilidades

No debe mezclarse Erbitux® 5 mg/mL con otros productos medicinales aplicados por vía intravenosa, excepto los mencionados arriba en la sección “Instrucciones para uso y manejo”. Debe utilizarse una vía de perfusión aparte.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004973 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inseto Revisión 28-Jun-2018 (MDS V 16 0) (G4) allegado mediante radicado No. 20201190136

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de (2021), numeral 3.6.13., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Composición:

Cada ml contiene 5 mg de Cetuximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Erbitux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen RAS de tipo nativo.

- en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.

- como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Erbitux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

- en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica

Contraindicaciones:

Erbitux® está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas (grados 3 o 4; Instituto Nacional de Cáncer de E.U.A – Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; CTCAE) provocadas por cetuximab.

La combinación de Erbitux con productos quimioterápicos conteniendo oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con RAS mutado en base a los ensayos comerciales disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento combinado, deben considerarse las contraindicaciones para el uso concomitante de agentes quimioterápicos o radioterapia

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo anafilácticas.

Reacciones severas relacionadas con la perfusión incluyendo reacciones anafilácticas, pueden ocurrir comúnmente y en algunos casos con desenlace fatal.

La ocurrencia de reacciones serias relacionadas con la perfusión requiere discontinuación inmediata y permanente de la terapia con cetuximab y puede ser necesario tratamiento de emergencia. Algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafiláctica o anafilactoide o representar un síndrome de liberación de citoquina (CRS).

Los síntomas pueden presentarse durante la primera perfusión y hasta varias horas después o con infusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de una aparición tan tardía y darles instrucciones de consultar a su

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



médico si se presentaran síntomas o signos de reacciones relacionadas con la perfusión.

Los síntomas pueden incluir broncoespasmo, urticaria, aumento o descenso de la presión arterial, pérdida de conciencia o shock. En casos raros, se ha observado angina de pecho, infarto de miocardio o paro cardíaco.

Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir tan pronto como dentro de unos pocos minutos de la primera perfusión, por ejemplo, debido a reacción cruzada de anticuerpos IgE con cetuximab. Estas reacciones están comúnmente asociadas con broncoespasmo y urticaria. Ellas pueden ocurrir a pesar del uso de pre medicación.

El riesgo de reacciones anafilácticas está muy aumentado en pacientes con historial de alergia a la carne roja o picaduras de garrapatas o resultados positivos de las pruebas de anticuerpos IgE contra cetuximab (α -1-3galactosa).

En esos pacientes cetuximab debería ser administrado solo luego de una evaluación del riesgo beneficio, incluyendo tratamientos alternativos, y solo bajo supervisión cercana de un personal bien entrenado y con equipo de resucitación listo.

La primera dosis debe ser administrada lentamente y la velocidad no debe exceder los 5mg/mL mientras que todos los signos vitales son monitoreados cercanamente por al menos 2 horas.

Si durante la primera perfusión, una reacción relacionada con la perfusión si ocurre dentro de los primeros 15 minutos, la perfusión debería ser detenida. Una evaluación cuidadosa del riesgo beneficio debe ser realizada teniendo en consideración si el paciente se ha realizado anticuerpos IgE antes de que se de la perfusión subsecuente.

Si una reacción relacionada con la perfusión se desarrolla más tarde durante la perfusión, o en una perfusión subsecuente un manejo más profundo dependerá en su gravedad:

- a) Grado 1: continuar perfusión lenta bajo supervisión cercana
- b) Grado 2: continuar con perfusión lenta y administrar tratamiento inmediatamente para los síntomas.
- c) Grado 3 y 4: Detener la perfusión inmediatamente, tratar los síntomas vigorosamente y contraindicar el uso posterior de cetuximab.

El síndrome de liberación de citoquina (CRS) ocurre típicamente una hora luego de la perfusión y se asocia con menos frecuencia con broncoespasmo y urticaria. CRS normalmente es más grave en relación con la primera perfusión.

Reacciones leves a moderadas relacionadas con la perfusión son muy comunes incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos o disnea que ocurren en una relación temporal cercana principalmente a la primera perfusión de cetuximab.

Si el paciente experimenta reacción relacionada con la perfusión leve a moderada, la velocidad de perfusión puede ser disminuida. Se recomienda mantener esta menor velocidad de perfusión en las perfusiones subsecuentes.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se requiere un monitoreo cercano de los pacientes, particularmente durante la primera administración.

Se recomienda tener atención especial con los pacientes con estado funcional reducido y patología cardiopulmonar preexistente.

Trastornos respiratorios

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), incluidos casos mortales, perteneciendo la mayoría de los pacientes a la población japonesa.

Fueron frecuentes en los casos mortales factores de contribución o confusión, como quimioterapia concomitante que demostró estar asociada con la ILD, y enfermedades pulmonares preexistentes. Se debe supervisar cuidadosamente a dichos pacientes. En el caso de presentarse síntomas (como disnea, tos o fiebre) o hallazgos radiográficos que sugieran ILD, se debe realizar una investigación diagnóstica de forma rápida.

Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la administración de Erbitux® y el paciente debe ser tratado apropiadamente.

Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas son muy comunes y tal vez requieran interrumpir o suspender el tratamiento. Las directrices de práctica clínica indican que se debe considerar el uso de tetraciclinas por vía oral (6 – 8 semanas) y la aplicación tópica de crema de hidrocortisona al 1% con humectante. Se han utilizado corticoides tópicos de alta potencia o tetraciclinas por vía oral para el tratamiento de las reacciones cutáneas.

Si un paciente presenta reacciones cutáneas severas (\geq grado 3; Instituto Nacional del Cáncer de EUA – Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos; CTCAE), debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux®. Solo se puede retomar el tratamiento si la reacción mejora a un grado 2. Si es la primera vez que apareció una reacción cutánea severa, debe reinstaurarse el tratamiento sin cambiar las dosis.

Al aparecer reacciones cutáneas severas por segunda o tercera vez, debe interrumpirse nuevamente el tratamiento con Erbitux®. Sólo se puede retomar el tratamiento a un nivel de dosis más bajo (200 mg/m² del área de superficie corporal después de la segunda aparición, y 150 mg/m² después de la tercera aparición), si se ha resuelto la reacción al grado 2.

Si aparecieran reacciones cutáneas severas una cuarta vez o si no se resuelven a grado 2 durante la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux® de manera permanente.

Trastornos electrolíticos

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es frecuente que se produzca una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio, lo que puede llevar a una hipomagnesemia severa. La hipomagnesemia es reversible luego de interrumpir Erbitux®. Además, puede aparecer hipopotasemia como consecuencia de diarrea. También puede aparecer hipocalcemia; puede aumentar la frecuencia de hipocalcemia severa en particular en combinación con una quimioterapia basada en platino. Se recomienda hacer la determinación de los niveles séricos de los electrolitos antes de iniciar el tratamiento con Erbitux® y durante el mismo y se recomienda restituir los electrolitos, según corresponda.

Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas

Los pacientes que reciben Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de aparición de neutropenia severa, lo que puede llevar a complicaciones infecciosas subsiguientes como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En este tipo de pacientes se recomienda un monitoreo cuidadoso, en particular en aquellos que presentan lesiones cutáneas, mucositis o diarrea que pueden facilitar la aparición de infecciones.

Trastornos cardiovasculares

Se ha observado una frecuencia aumentada de acontecimientos cardiovasculares serios y a veces mortales y de muertes surgidas a raíz del tratamiento en la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y el carcinoma colorrectal. En algunos estudios se ha observado una asociación con una edad ≥ 65 años. Cuando se prescriba Erbitux®, debe tenerse en cuenta el estado y desempeño cardiovascular de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotóxicos como las fluoropirimidinas.

Trastornos oculares

Se han descrito casos de queratitis y queratitis ulcerosa con el uso de cetuximab. Se recomienda que los pacientes con signos y síntomas sugestivos de queratitis consulten a un oftalmólogo. Si se diagnosticara queratitis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerosa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Cetuximab.

Se recomienda prestar atención especial en los pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa o con casos severos de ojo seco.

Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS Erbitux® no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS en particular en combinación con la perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.

Tratamiento combinado

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también al prospecto de estos productos medicinales. Existe experiencia limitada en el uso de Erbitux en combinación con la radioterapia en el cáncer colorrectal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o usen máquinas hasta que remitan los efectos.

Poblaciones especiales

A la fecha sólo se han investigado pacientes con una función renal y hepática adecuada (creatininemia $\leq 1,5$ veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina $\leq 1,5$ veces el límite superior normal).

No se ha estudiado Erbitux® en pacientes con uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio anormales: hemoglobina $< 9\text{g/dl}$, conteo leucocitario $< 3.000/\text{mm}^3$, conteo absoluto de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$, conteo plaquetario $< 100.000/\text{mm}^3$.

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Erbitux® en los pacientes pediátricos, menores de 18 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos, tal como se comunicará en un estudio fase I.

No se requieren ajustes de dosis en los ancianos, pero la experiencia con los pacientes de 75 años o más es limitada.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos abajo enumerados pueden esperarse bajo tratamiento con Erbitux®.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

No común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Un asterisco (*) indica que se presenta información adicional sobre el efecto indeseado respectivo abajo de la tabla.

Trastornos del sistema nervioso:

Común: Cefaleas.

Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares

Común: Conjuntivitis.

No común: Blefaritis, queratitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

No común: Embolismo pulmonar.

Raro: Enfermedad pulmonar intersticial, la cual puede ser mortal.

Trastornos gastrointestinales

Común: Diarrea, náuseas, vómitos.

Trastornos cutáneos y de tejidos subcutáneos

Muy común: Reacciones cutáneas*.

Muy raro: Síndrome de StevensJohnson necrosis epidérmica tóxica.

Frec. no conocida: Sobreinfección de lesiones cutáneas *.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy comunes: Hipomagnesemia

Comunes: Deshidratación, en particular secundaria a diarrea o mucositis; Hipocalcemia (ver sección Advertencias y Precauciones especiales); anorexia que puede provocar adelgazamiento.

Trastornos vasculares

No común: Trombosis venosa profunda

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión* (ver sección Advertencias y Precauciones especiales); mucositis, en algunos casos grave. La mucositis puede llevar a epistaxis.

Comunes: Reacciones severas relacionadas con la perfusión*, en algunos casos con desenlace fatal (ver sección Advertencias y Precauciones especiales): fatiga.

Trastornos hepatobiliares

Muy comunes: Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, AP).

Información adicional

En términos generales, no se observó ninguna diferencia clínica relevante entre géneros. Reacciones vinculadas a la perfusión Es muy común ver reacciones a la perfusión leves o moderadas, comprendiendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos, o disnea, los que ocurren cercanos en el tiempo, fundamentalmente con la primera perfusión de Erbitux®.

Es posible que comúnmente aparezcan reacciones severas relacionadas con la perfusión, en raros casos con desenlace fatal. Habitualmente aparecen durante o dentro de la primera hora de la perfusión inicial de Erbitux®, pero pueden aparecer tras varias horas o con las infusiones subsiguientes. Si bien aún no se han identificado los mecanismos subyacentes, algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafilactoide/anafiláctica y pueden incluir síntomas como broncoespasmo, urticaria, aumento o disminución de la presión sanguínea, pérdida de conciencia o shock. En raros casos se ha descrito la aparición de angina de pecho, infarto miocárdico o paro cardíaco.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el manejo clínico de las reacciones relacionadas con la perfusión, ver “Advertencias y Precauciones especiales”.

Reacciones cutáneas

Pueden aparecer reacciones cutáneas en más de 80% de los pacientes, y se presentan fundamentalmente como una erupción tipo acné y/o, con menor frecuencia, como prurito, piel seca, descamación, hipertrichosis, o trastornos ungueales (por ejemplo: paroniquia). Aproximadamente 15% de las reacciones cutáneas son severas, incluyendo casos únicos de necrosis cutánea. La mayoría de las reacciones cutáneas se presentan dentro de las tres primeras semanas de tratamiento. Generalmente se resuelven sin secuelas, con el tiempo, después de interrumpir el tratamiento, si se siguen los ajustes recomendados en el régimen posológico.

Las lesiones cutáneas inducidas por Erbitux® pueden predisponer a los pacientes a sobreinfecciones (por ejemplo, con *S. aureus*), lo que puede llevar a complicaciones posteriores, como celulitis, erisipelas, o, potencialmente, puede haber un desenlace fatal por síndrome de piel escaldada estafilocócico, fascitis necrotizante o sepsis.

Tratamiento combinado

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también a sus respectivos prospectos.

Por efectos adversos en combinación con otros agentes quimioterápicos, por favor referirse a ‘Interacciones’. En combinación con radioterapia local de cabeza y cuello, los otros efectos indeseables fueron los habituales de la radioterapia (como mucositis, dermatitis radica, disfagia o leucopenia, presentándose fundamentalmente como linfocitopenia). En un estudio clínico controlado, aleatorizado, con 424 pacientes, que declaraban tasas de dermatitis radica severa aguda y mucositis, así como eventos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron levemente más altos en pacientes que recibían radioterapia en combinación con Erbitux®, que en los que recibían radioterapia sola.

Interacciones:

En combinación con la quimioterapia basada en platino, puede aumentar la frecuencia de leucopenia severa o neutropenia severa, y así puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como una neutropenia febril, neumonía y sepsis comparado con la quimioterapia basada solo en platino (ver también ‘Advertencias especiales y precauciones’).

En combinación con fluoropirimidinas, se vio un aumento de la frecuencia de isquemia cardíaca incluyendo el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, así como la frecuencia del síndrome mano-pie (eritro disestesia palmoplantar), comparado con la frecuencia observada con fluoropirimidinas.

Un estudio de interacción formal con irinotecan en humanos mostró una farmacocinética inalterada de ambas drogas al usarse en combinación. Los datos

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos no mostraron influencia sobre el perfil de seguridad de Erbitux®. No se han realizado otros estudios de interacción formales con Erbitux® en humanos.

En combinación con capecitabina y oxaliplatino (XELOX), se puede aumentar la frecuencia de diarrea severa.

Vía de administración: Perfusión

Dosificación y Grupo etario:

Erbitux® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de los productos medicinales antineoplásicos. Se necesita un monitoreo cercano durante el tiempo de perfusión y por lo menos 1 hora después de finalizar la misma.

Debe disponerse de equipos de reanimación.

Antes de la primera perfusión, los pacientes deben recibir premedicación con un antihistamínico y un corticosteroide al menos una hora previa a la administración de cetuximab. Esta premedicación se recomienda antes de todas las infusiones subsiguientes.

En todas las indicaciones, se administra Erbitux® una vez por semana. La primera dosis es 400 mg de Erbitux® por m² de área de superficie corporal y debe ser administrado lentamente y la velocidad de perfusión no debe exceder los 5mg/mL (ver sección Advertencias y Precauciones especiales). El período de perfusión recomendado de 120 minutos. Todas las dosis semanales subsiguientes son 250 mg por m² de área de superficie corporal, cada uno con un período de perfusión recomendado de 60 minutos. La velocidad de perfusión máxima no debe superar los 10 mg/min.

Cáncer colorrectal

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia o como agente único. Se requiere evidencia del estado mutacional del RAS (KRAS y NRAS) antes de comenzar el tratamiento con Erbitux. El estado mutacional debe ser determinado por un laboratorio experimentado utilizando métodos validados para detección de mutaciones en KRAS y NRAS (exones 2, 3 y 4). Para la dosificación o para las modificaciones de dosis recomendadas de los agentes quimioterápicos usados concomitantemente, por favor referirse a los prospectos de estos productos medicinales. No deben administrarse hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

Se recomienda continuar con el tratamiento con Erbitux® hasta la progresión la enfermedad.

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

En los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, se utiliza Erbitux® concomitantemente con radioterapia. Se recomienda

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



iniciar la terapia con Erbitux® una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con Erbitux® hasta el final del período de radioterapia.

En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de Erbitux® como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. No debe administrarse quimioterapia hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

Instrucciones para uso y manejo

Se administra Erbitux® 5 mg/mL por vía intravenosa con una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba con jeringa. Debe utilizarse una vía de perfusión aparte para la perfusión, y debe enjuagarse la vía con una solución para inyección de cloruro de sodio estéril 9 mg/mL (0.9%) al final de la perfusión. Erbitux® 5 mg/mL es una solución incolora.

Erbitux® 5 mg/mL es compatible con:

- Bolsas de PE (polietileno), EVA (etil vinil acetato) o PVC (polivinil cloruro),
- Aparatos de perfusión de PE, EVA, PVC, TP (poliolefina termoplástica) o PUR (poliuretano),
- Jeringas para bombas de jeringas de PP (polipropileno).

Erbitux® no contiene conservantes antimicrobianos o agentes bacteriostáticos. Por lo tanto, al preparar la perfusión debe asegurarse un manejo aséptico. Se recomienda fuertemente usar inmediatamente después de abrir.

Erbitux® 5 mg/mL debe prepararse de la siguiente manera:

Para administración con bomba de perfusión o goteo por gravedad (diluido con solución de cloruro de sodio estéril de 9 mg/mL (0.9%)): Tomar una bolsa de perfusión de un tamaño adecuado de solución de cloruro de sodio estéril de 9 mg/mL (0.9%). Calcular el volumen necesario de Erbitux®. Extraer un volumen adecuado de la solución de cloruro de sodio de la bolsa de perfusión, utilizando una jeringa estéril apropiada con una aguja adecuada. Tomar una jeringa estéril apropiada y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen necesario de Erbitux® de un vial. Transferir Erbitux® en la bolsa de perfusión preparada.

Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de perfusión y cebarla con el Erbitux® diluido antes de iniciar la perfusión. Utilizar un goteo por gravedad o una bomba de perfusión para administración. Programar y controlar la velocidad como se explica arriba.

Para administración con bomba de perfusión o goteo por gravedad (no diluido): Calcular el volumen necesario de Erbitux®. Tomar una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 mL) y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen adecuado de Erbitux® de un vial. Transferir Erbitux® a un recipiente evacuado estéril o bolsa. Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de perfusión y cebarla con Erbitux® antes de comenzar la perfusión. Configurar y controlar la velocidad como se explica arriba.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para administración con una bomba de jeringa: Calcular el volumen requerido de Erbitux®. Tomar una jeringa estéril apropiada y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen necesario de Erbitux® de un vial. Retirar la aguja y poner la jeringa en la bomba de la jeringa. Conectar la vía de perfusión a la jeringa, configurar y controlar la velocidad tal como se explica arriba y comenzar la perfusión después de cebar la vía con Erbitux® o solución de cloruro de sodio estéril 9 mg/mL (0.9%). De ser necesario, repetir este procedimiento hasta infundir el volumen calculado.

Incompatibilidades

No debe mezclarse Erbitux® 5 mg/mL con otros productos medicinales aplicados por vía intravenosa, excepto los mencionados arriba en la sección “Instrucciones para uso y manejo”. Debe utilizarse una vía de perfusión aparte.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto Revisión 28-Jun-2018 (MDS V 16 0) (G4) allegado mediante radicado No. 20201190136

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el PGR versión 19.0 del producto Erbitux. se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto

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

3.8 ACLARACIONES

3.8.1 TYPHIM VI

Expediente : 41360
Radicado : 20201143571 / 20211109028
Fecha : 04/06/2021
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 0,02500mg de Polisacarido capsular VI purificado de Salmonella typhi

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

Este medicamento es una vacuna recomendada para la prevención de la fiebre tifoidea en adultos y niños mayores de 2 años. Typhim VI está destinada a los viajeros que se dirigen a zona de endemia, a los emigrantes, al personal de salud y a los militares.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o al formaldehído (que puede estar presente en cada dosis como restos debido a su uso durante la fabricación). Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda.

Precauciones: No inyectar por vía intravascular: verificar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la Salmonella typhi pero no ofrece protección contra las bacterias Salmonella paratyphi A o B. En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos. Es preferible diferir la vacunación en caso de fiebre, enfermedad aguda o enfermedad crónica evolutiva. Advertencias: no inyectar por vía intravascular: verificar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la Salmonella typhi pero no ofrece protección contra las bacterias Salmonella paratyphi A o B. En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos. Es preferible diferir la vacunación en caso de fiebre, enfermedad aguda o enfermedad crónica evolutiva.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003281 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Typhim Vi junio 2019 Versión revisión local 11/2019 allegado mediante radicado 20201143571
- Información para prescribir Typhim Vi junio 2019 Versión revisión local 11/2019 allegado mediante radicado 20201143571

Nuevas indicaciones:

Inserto:

¿QUÉ ES TYPHIM Vi, solución inyectable en jeringa precargada Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Clase farmacoterapéutica: vacunas bacterianas, código ATC: J07AP03

Este medicamento es una vacuna.

Las vacunas se utilizan para protegerle contra las enfermedades infecciosas.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta vacuna ayuda a proteger a los adultos y a los niños mayores de 2 años contra la fiebre tifoidea.

La fiebre tifoidea está causada por una bacteria: *Salmonella typhi*. Los síntomas principales son fiebre elevada (40°C), dolores de cabeza, insomnios, vértigos, epistaxis (sangrado por la nariz), anorexia (pérdida del apetito), náuseas, diarrea y trastornos de conciencia.

Cuando usted o su hijo/a reciben una inyección de TYPHIM Vi, las defensas naturales de su cuerpo crean una protección contra la infección causada por esta bacteria.

TYPHIM Vi está indicada para viajeros que se dirigen a zonas de endemia (zona en la que enfermedad está presente y afecta a una gran parte de la población), los emigrantes, el personal de salud y los militares.

RCP/IPP:

Indicaciones terapéuticas

Prevención de la fiebre tifoidea en adultos y niños mayores de 2 años, y en particular, en los viajeros que se dirigen a zonas de endemia, los emigrantes, el personal de salud y los militares.

Nueva dosificación / grupo etario:

Inserto:

¿CÓMO USAR TYPHIM Vi, solución inyectable en jeringa precargada?

Posología

Reservado al adulto y al niño mayor de 2 años.

Una sola dosis (0,5 mL) de vacuna es suficiente

Si se mantiene la exposición al riesgo se practicará una revacunación cada 3 años.

Uso en niños y adolescentes

El esquema de vacunación es el mismo en el niño y en el adulto.

Forma de administración

Esta vacuna le será administrada por un profesional de la salud en un músculo o por debajo de la piel.

Esta vacuna no debe administrarse nunca en un vaso sanguíneo.

Si usted o su hijo/a usan más TYPHIM Vi del que deben

No aplica.

Si usted o su hijo/a olvidan usar TYPHIM Vi

No aplica.

Si usted o su hijo/a interrumpen el tratamiento con TYPHIM Vi

No aplica.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

RCP/IPP:

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y forma de administración

Posología

Reservado al adulto y al niño mayor de 2 años.

Una sola inyección asegura la protección. Si la exposición al riesgo se mantiene y en función del nivel de exposición, se practicará una segunda vacunación cada 2 a 3 años.

Población pediátrica

El esquema de vacunación es el mismo en el niño y en el adulto.

Forma de administración

Vía intramuscular o subcutánea

Nuevas contraindicaciones:

Inserto:

¿Qué necesita saber antes de empezar a usar TYPHIM Vi, solución inyectable en jeringa precargada?

No use TYPHIM Vi:

- si usted o su hijo/a son alérgicos (hipersensibles) al principio activo, a alguno de los componentes contenidos en TYPHIM Vi, al formaldehído o a la caseína (usadas durante la fabricación de la vacuna y que pueden estar presentes en ella en pequeñas cantidades).
- si usted o su hijo/a están enfermos con una temperatura elevada. La vacunación debe retrasarse hasta después de la curación.

RCP/IPP:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a uno de los excipientes, al formaldehído o a la caseína (que pueden estar presentes en cada dosis como restos debido a su uso durante la fabricación). Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda.

Nuevas precauciones y advertencias:

Inserto:

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero/a antes de empezar a usar TYPHIM Vi, solución inyectable en jeringa precargada.

- Esta vacuna protege contra la bacteria de la fiebre tifoidea (*Salmonella typhi*) pero no contra las bacterias parientes (*Salmonella paratyphi* A o B) ni las salmonellas no tifoideas.
- Si usted o su hijo/a tienen un sistema inmunitario debilitado debido a: o Corticoides, medicamentos citotóxicos, radioterapia u otros tratamientos susceptibles de debilitar su sistema inmunitario: su médico quizá espere a que termine el tratamiento.

o Infección por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) o cualquier otra enfermedad que debilite su sistema inmunitario: se recomienda que se le administre la vacuna a pesar de que quizá no le proteja tan bien como en una persona que tenga un sistema inmunitario normal.

- Si usted o su hijo padecen de hemofilia o si tienen hematomas o sangran fácilmente.

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se pueden producir desmayos (sobre todo en los adolescentes) después, o incluso antes, de cualquier inyección con una aguja. Por eso, informe a su médico o enfermero/a si usted o su hijo/a se han desmayado durante una inyección previa.

Niños

Esta vacuna no está indicada para los niños de menos de 2 años ya que no es lo suficientemente eficaz.

RCP/IPP:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No inyectar por vía intravascular:

Se puede producir síncope (desmayo) como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, o incluso antes, de cualquier vacunación, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como trastornos transitorios de la visión, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar cualquier lesión en caso de desmayo.

Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la *Salmonella typhi* pero no ofrece protección contra las bacterias *Salmonella paratyphi A* o *B* ni contra salmonellas no tifoideas.

La inmunogenicidad de TYPHIM Vi puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En los sujetos que sufren trombocitopenia o trastornos de coagulación, la inyección se realizará por vía subcutánea.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en el caso, raro, de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Población pediátrica

En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos.

Nuevas reacciones adversas:

Inserto:

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE TYPHIM VI?

Al igual que todos los medicamentos, TYPHIM Vi puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas graves:

Reacciones anafilácticas, anafilactoides, incluyendo el shock que pueden incluir uno o varios de los síntomas siguientes:

Acta No. 19 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o urticaria, erupciones cutáneas,
o hinchazón del rostro y/o del cuello,
o dificultades para respirar, coloración azul de la lengua o los labios,
o tensión arterial baja, frecuencia cardíaca rápida o pulso débil, enfriamiento de la piel,
vértigo y potencialmente desmayo.

Cuando aparecen estos signos o síntomas, suele ocurrir muy rápidamente después de la inyección cuando la persona se encuentra todavía en el centro médico o en el consultorio.

Si aparece alguno de estos síntomas después de haber abandonado el lugar donde ha recibido la vacuna, acuda INMEDIATAMENTE a un médico.

Otros eventos adversos

La mayoría de las reacciones adversas aparecieron en los 3 días siguientes a la vacunación. Con frecuencia, los efectos se solucionaron de manera espontánea en 1 a 3 días posteriores a su aparición. Se han señalado con las frecuencias siguientes:

Muy frecuentes: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento en el lugar de la inyección (eritema) (1), hinchazón /edema en el lugar de la inyección (1) endurecimiento en el lugar de la inyección (induración)1),
- Dolor de cabeza (cefaleas) (1),
- Dolores musculares (mialgias),
- Sensación de malestar general (2),
- Fatiga (2), debilidad inhabitual (astenia) (2).

Frecuentes: puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- Fiebre (3).

Poco frecuentes: puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- Picores en el lugar de la inyección (prurito en el lugar de la inyección) (4).

Frecuencia indeterminada: no puede estimarse en base a los datos disponibles

- Enfermedad sérica: dolores articulares, erupciones cutáneas, hinchazón de los ganglios linfáticos y sensación de malestar general.

Cuando estos síntomas aparecen, es en general 2-4 semanas después de haber recibido la vacuna.

- Desmayo en respuesta a una inyección (síncope vasovagal)
- Tos, silbido, molestia respiratoria (asma).
- Náuseas, vómitos, diarreas, dolores en el vientre (dolores abdominales).
- Erupciones que, en ocasiones, se hinchan y pican (prurito, erupciones cutáneas, urticaria).
- Dolores en las articulaciones (artralgia).

(1) Frecuentes en los adultos,

(2) Frecuentes en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad),

(3) No se ha informado en los adultos,

(4) No se ha informado en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad).

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comunicación de efectos adversos

Si usted o su hijo/a experimentan cualquier tipo de efecto adverso, comuníquese a su médico, farmacéutico o enfermero/a, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación local.

Perú: La notificación de eventos adversos debe realizarse por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <https://www.sanofi.com.pe/es/contacto> Al comunicar los efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

RCP/IPP:

Reacciones adversas

A. Resumen del perfil de tolerancia

Más de 15000 personas han recibido TYPHIM Vi (en primera o segunda inyección) en el contexto de estudios clínicos. La reacción adversa más frecuente en todos los grupos de edad fue el dolor en el lugar de la inyección. En los adultos de 18 años y más, mialgias y fatiga fueron las reacciones sistémicas informadas con más frecuencia. En niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) mialgias y cefaleas fueron las reacciones sistémicas informadas con más frecuencia. La mayoría de las reacciones adversas aparecieron en los 3 días siguientes a la vacunación. Con frecuencia, los efectos se solucionaron de manera espontánea en 1 a 3 días posteriores a su aparición.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación son las encontradas en estudios clínicos (análisis combinado) y en la experiencia adquirida tras la comercialización por todo el mundo. El análisis combinado se realizó en 6 estudios recientes para los que el estándar de recolección de datos de seguridad fue similar y recopilaba los datos de 1532 sujetos (97 niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y 1435 adultos).

En cada clase de sistema de órganos, los eventos adversos se clasifican por su frecuencia, las reacciones más frecuentes en primer lugar según la convención siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10\ 000$), incluyendo los casos aislados; Frecuencia indeterminada (no puede estimarse en base a los datos disponibles).

La tabla a continuación resume las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de cualquier dosis de TYPHIM Vi en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y en adultos.



Reacciones adversas	Niños y adolescentes 2 -17 años (N=97)	Adultos ≥ 18 años (N=1435)
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones anafilácticas, anafilactoides, incluyendo choque		Indeterminado*
Enfermedad sérica		Indeterminado*
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope vasovagal en respuesta a la inyección		Indeterminado*
Cefaleas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Asma		Indeterminado*
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas		Indeterminado*
Vómitos		Indeterminado*
Diarreas		Indeterminado*
Dolores abdominales		Indeterminado*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacciones de tipo alérgico como prurito, erupciones, urticaria		Indeterminado*
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos		
Artralgia		Indeterminado*
Mialgia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección		Muy frecuentes
Eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Prurito en el lugar de la inyección	-	Poco frecuente
Hinchazón / edema / induración en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Malestar	Frecuentes	Muy frecuentes
Fiebre	Frecuentes	-
Fatiga / astenia	Frecuentes	Muy frecuentes

*informadas durante la vigilancia posterior a la comercialización

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefaleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefaleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <http://www.signalement-sante.gouv.fr>.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que se encuentra que, en el último expediente allegado, en la lista de excipientes los componentes "fosfato monopotásico" y "cloruro de potasio" corresponden a sales utilizadas como excipientes, que no hacen parte de la formulación previamente aprobada, razón por la cual es necesario que se realice la solicitud respectiva de modificación al registro sanitario.

**3.8.2. FENOGEST 75 UI
FENOGEST 150 UI
FENOGEST 225 UI**

Expediente : 20070667 / 20075495 / 20075497
Radicado : 20191249349 / 20201200893 / 20211108302
20201027611 / 20201253860 / 20211108813
20201027632 / 20201253863 / 20211108446
Fecha : 03/06/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 75 UI de Hormona Folículo Estimulante (FSH) Recombinante
Cada jeringa prellenada contiene 150 UI de Hormona Folículo Estimulante (FSH) Recombinante
Cada jeringa prellenada contiene 225 UI de Hormona Folículo Estimulante (FSH) Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 03 de 2021 numeral 3.6.21 y Acta No. 08 de 2021 numeral 3.6.5 y 3.6.6, a través del cual se aprobó la evaluación farmacológica del producto de la referencia. La aclaración es solicitada en lo que respecta a confirmar la ruta de presentación del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de (2020), numeral 3.6.19., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la vía de evaluación para renovación es de expediente completo.

3.8.3. AVAXIM 80U PEDIÁTRICO

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente 19939796
Radicado 20191244409
Fecha 29/07/2021
interesado Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 04 del 2021 numeral 3.6.20, en el ítem de la composición del producto AVAXIM 80U PEDIÁTRICO.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2021, numeral 3.6.20., en el sentido de expresar las unidades del virus de hepatitis A para el producto AVAXIN en Unidades Elisa (UE) *“Cada 0.5 mL de suspensión contienen 80 UE de virus inactivado de la Hepatitis A, cepa GMB cultivada en células diploides humanas MRC-5”*, equivalente a Unidades antigénicas (AgU).

Siendo las 16:00 del día 08 de octubre de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

