

Contenido	
ACTA No. 09 DE 2025 Segunda parte.....	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)	3
3.2.1 VEGZELMA®	3
3.2.2 BKEMV® 300 mg CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	32
3.2.3 BEVASTIM® 25 mg/mL.....	48
3.2.4 EXADIA® 25 mg/0,5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE.....	70
3.2.5 MERIOFERT® 150UI	72
3.2.6 UZTOK®.....	79
3.2.7 POSTEO® 250 µg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE.....	92
3.2.8 ITUXREDI® 10 mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN	101
3.2.9 ABXEDA® E 25mg/mL	130
3.2.10 DEL-TD – (Diphtheria and Tetanus Vaccine (Adsorbed, Reduced Antigen(s) Content 158	
3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES	159
3.4.1. Medicamentos de síntesis.....	159
3.4.1.1 TRIMBOW®	159
3.4.1.2 OLUMIANT® 2 mg Y OLUMIANT® 4 mg	162
3.4.1.3. JARDIANCE® 10 mg.....	177
JARDIANCE® 25 mg.....	177
3.4.1.4 ACEOTO PLUS®	191
3.4.2 Medicamentos biológicos	194
3.4.2.1. OPDIVO® 40mg/4mL	194
OPDIVO® 100mg/10mL	194
3.4.2.2. ENTIVIO®.....	280

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 09 DE 2025 Segunda parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 27, 28, 29 DE AGOSTO Y 01, 02, 03 04, 05, DE SEPTIEMBRE DE 2025

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
- 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.1. Medicamentos biológicos**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Ana Maria Riaño Sanchez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 VEGZELMA®

Expediente : 20254120

Radicado : 20231116830 / 20241216611

Fecha : 26/08/2024

Interesado : CELLTRION HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada ml de concentrado contiene 25 mg de Bevacizumab

Cada vial de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab.

Cada vial de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)

Asociación en la quimioterapia a base de fluoro pirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

VEGZELMA agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

VEGZELMA, 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

VEGZELMA en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

VEGZELMA, 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024011208 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.2.1. SEMNNMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20231116830
 - o Presentación 100mg versión No. LM176217-LE001.
 - o Presentación 400mg versión No. LM177017-LE001.
- Información para prescribir versión Ver1.1 allegada mediante radicado No. 20231116830

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231116830 / 20241216611 se solicita evaluación de la respuesta al Auto No. 2024011208 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.2.1. SEMNNMB el principio activo bevacizumab en presentación concentrado solución para infusión 25 mg/mL (Vegzelma®) Así mismo, solicita aprobación de insertos versión No. LM176217-LE001 (Vegzelma presentación 100 mg) y versión No. LM177017-LE001 (Vegzelma presentación 400 mg) y información para prescribir versión Ver1.1 allegada mediante Radicado No. 20231116830.

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

Composición:

Cada ml de concentrado contiene 25 mg de Bevacizumab

Cada vial de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab.

Cada vial de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

Asociación en la quimioterapia a base de fluoro pirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

VEGZELMA agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

VEGZELMA, 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

VEGZELMA en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

VEGZELMA, 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.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar durante el tratamiento con bevacizumab. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab y todos los pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI-vaginal y todos los pacientes con fístula GI-

vaginal han tenido antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en la zona previamente irradiada es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fistulas GI-vaginales.

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con bevacizumab. En pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de Grado 4 [(US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versión 3.0)] se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con VEGZELMA. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de bevacizumab en pacientes con otro tipo de fístulas.

En aquellos casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con VEGZELMA.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. Se han notificado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anastomóticas, con un resultado mortal. No debe iniciarse la terapia al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de VEGZELMA en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse la terapia cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha notificado raramente fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta enfermedad suele ser secundaria a las complicaciones en la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula. Se debe interrumpir la administración de VEGZELMA en aquellos pacientes que desarrollen fascitis necrosante, y se debe iniciar rápidamente un tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con VEGZELMA. No existe información del efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con VEGZELMA debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente

significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). En los pacientes que desarrollan SERP, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con VEGZELMA.

No se conoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria de todos los grados (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia.

Los pacientes tratados con bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con VEGZELMA.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener un riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar.

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos.

El tratamiento con VEGZELMA se debe interrumpir en pacientes con reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ grado 3 requieren una monitorización rigurosa (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con VEGZELMA en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 o 4 durante la terapia con VEGZELMA (NCI-CTCAE v.3).

En base a las técnicas de imagen o a los signos y síntomas, los pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC fueron excluidos de los ensayos clínicos con bevacizumab. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados (ver sección 4.8). Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con VEGZELMA en casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia con bevacizumab, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas de warfarina concomitantemente con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPMN tratados con bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($> 2,5$ ml de sangre roja) no deben ser tratados con bevacizumab.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con VEGZELMA, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o ICC preexistente.

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

En los pacientes del ensayo clínico AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina + bevacizumab en comparación con el grupo tratado solo con antraciclinas. Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto es concordante con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3).

Neutropenia e infecciones

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielosupresiva junto con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecán en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la infusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, debe interrumpirse la infusión y se deben administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con VEGZELMA se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Uso intravítreo

La formulación de VEGZELMA no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han notificado casos individuales y brotes de acontecimientos adversos oculares graves tras el uso intravítreo fuera de indicación de bevacizumab formulado en viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado a pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con VEGZELMA se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias para mantener la fertilidad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con CPNM.
- Tromboembolismo arterial.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante la terapia con bevacizumab probablemente sea dosis-dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías. Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las Tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que éstas tenían una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5)
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con al menos una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

En ambas Tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, absceso ^{b,d} , celulitis, infección, infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia neutropenia ^b , trombocitopenia	Anemia linfopenia				
Trastornos del sistema ad inmunológico		Hipersensibilidad reacciones a la infusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , disartria, cefalea, disgeusia	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia		Síndrome Encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^b , tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , hemorragia ^{b,d} , trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica ^{a,b} , aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios,	Disnea, rinitis, epistaxis, tos	Hemorragia pulmonar/hemoptisis ^{b,d}				Hipertensión pulmonar ^a ,

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
torácicos y mediastínicos		, embolia pulmonar hipoxia disfonía ^a				perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales.	Hemorragia rectal estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas vómitos, dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} , perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas recto-vaginales ^{d,e} , trastorno gastrointestinal, proctalga				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia	Fístula ^{b,d} , debilidad muscular, dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} , osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Quando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes.

Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

^a Para más información, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

^b Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^c Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

^d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

^e Las Fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

^f Observado sólo en población pediátrica

Tabla 2 Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, absceso ^{a,b} , celulitis, infección, infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia neutropenia ^b , trombocitopenia	Anemia linfopenia				
Trastornos del sistema ad inmunológico						Hipersensibilización de reacciones a la infusión

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.		Deshidratación, hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea				Síndrome Encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^c
Trastornos oculares	Trastorno ocular, lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo (arterial) ^{a,b} , hemorragia ^{a,b} , tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , trombosis venosa profunda				Micro-angiopatía trombótica renal ^{b,c} , aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, rinitis, epistaxis, tos	Hemorragia pulmonar/hemoptisis ^{a,b} , embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , perforación del tabique nasal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fistulas recto-vaginales ^{c,d} , trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , úlcera gastrointestinal ^c , hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , mialgia, artralgia, debilidad, muscular, dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga	Dolor, letargia inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidos en la Tabla 2 en la columna titulada "Frecuencia no conocida".

^a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias).

Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección "Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas".

^c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 "Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización".

^d Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes dentro de la categoría de fistula GI-vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Se ha asociado el uso de bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal.

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1% en pacientes con CPNM, hasta un 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2% en pacientes con CRm o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, todos tenían antecedentes de radiación pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2%-1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3% en pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes control, todos ellos tenían antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente radiado (16,7%) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente radiado (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1% frente al 0,8% respectivamente. Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomía derivativa.

Fístulas no-GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4% de los pacientes del grupo control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los 6 primeros meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas.

Debido a que bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar la terapia con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte.

En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los grupos control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,8% de los pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1% del grupo control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1% en los grupos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 14% en los grupos control. La incidencia global NCI-CTC de la hipertensión de Grado 3 y 4 se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados

con bevacizumab. La hipertensión de Grado 4 crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de Grado 3 se produjo 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 hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas, y, por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

A través de los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 54,7% de los pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de Grado 1 (NCI- CTCAE v.3). Se registró proteinuria de Grado 3 hasta en un 10,9% de los pacientes tratados. La proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con VEGZELMA. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteínas en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con bevacizumab fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 según la escala NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4% hasta 6,9% en los pacientes tratados con bevacizumab, comparado con hasta un 4,5% de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6% de pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej, epistaxis).

Hemorragias asociadas al tumor

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con CPNM. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM excluyendo los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia comparado con hasta el 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de Grado 3-

5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia comparado con < 1% con quimioterapia sola (NCI- CTCAE v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melenas, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de Grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (Grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de Grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de Grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: En los pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8% en los grupos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el

2,1% en los grupos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico para evaluar bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

Tromboembolismo venoso: La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2% hasta 15,6% en los grupos control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó ICC en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó hasta en un 3,5% de los

pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los grupos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los grupos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier Grado fueron similares entre el grupo de antraciclina + bevacizumab (6,2%) y el de antraciclina + placebo (6,0%).

Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm.

En la mayoría de los ensayos clínicos con bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la infusión

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En el ensayo NSABP C-08, fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6% de los pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con un 39% del grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2% de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con VEGZELMA.

A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con bevacizumab, aparecieron anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5-1,9 veces el nivel basal), tanto con y sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de Grado 3-4 (NCI CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤ 65 años. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces más alta en pacientes > 65 años que en el grupo más joven (< 65 años). En un ensayo de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa de al menos un 5% superior en el grupo QT+BV para pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, ICC y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

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

En el estudio BO25041 de bevacizumab añadido a radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar para sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y no-rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con bevacizumab.

VEGZELMA no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Experiencia poscomercialización

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación por órganos	Reacciones (frecuencia*)
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (frecuencia no conocida) con las siguientes manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP), (rara)
<i>Trastornos vasculares</i>	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.

Sistema de clasificación por órganos	Reacciones (frecuencia*)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Perforación del septum nasal (no conocida), hipertensión pulmonar (no conocida), disfonía (frecuente)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Perforación de la vesicular biliar (no conocida)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo</i>	Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos.
	Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab.
<i>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</i>	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

*Si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Sobredosis

La dosis más alta ensayada en humanos (20 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas) se asoció con migraña grave en varios pacientes.

Interacciones:

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total), y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se han observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de evacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados, fase III, PACCE y CAIRO-2 en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti- EGFR, panitumumab y cetuximab respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o de la supervivencia global (SG) y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Poblaciones Especiales:

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

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

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Vía de administración:
Vía intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:
VEGZELMA debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de VEGZELMA es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

VEGZELMA se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de VEGZELMA en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de VEGZELMA es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de VEGZELMA y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de VEGZELMA cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con VEGZELMA en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de VEGZELMA es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea: VEGZELMA se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de VEGZELMA en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de VEGZELMA es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino: VEGZELMA se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de VEGZELMA en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de VEGZELMA es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino: VEGZELMA se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorrubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de VEGZELMA es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como infusión intravenosa. Cuando VEGZELMA se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de VEGZELMA es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 5.1, ensayo clínico MO22224).

Cáncer cervicouterino

VEGZELMA se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de VEGZELMA es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

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

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

VEGZELMA se administra por vía intravenosa. La dosis inicial debe administrarse en infusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera infusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la infusión de 60 minutos, todas las infusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente

Las infusiones de VEGZELMA no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo).

Embarazo

No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con bevacizumab en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones. Dado que se sabe que las inmunoglobulinas G (IgGs) atraviesan la placenta, se espera que bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño, se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina (ver sección 5.3). Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control. En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bevacizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con el uso de bevacizumab. Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica y uso Institucional

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión No. LM176217-LE001 (Vegzelma presentación 100 mg) y versión No. LM177017-LE001 (Vegzelma presentación 400 mg) y la información para prescribir versión Ver1.1 allegada mediante Radicado No. 20231116830

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

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

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

3.2.2 BKEMV® 300 mg CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20254329
Radicado : 20231119099 / 20241226883
Fecha : 04/09/2024
Interesado : AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S.

Composición:

300 mg Eculizumab por vial con un volumen entregable de 30 mL, proporcionando 10 mg/mL.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

BKEMV está indicado en adultos y niños para el tratamiento de:

- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).
La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024011736 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.2.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 Agosto de 2024, allegado mediante radicado No. 20241226883

- Información para prescribir versión 1 Agosto de 2024 allegada mediante radicado No. 20241226883

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024011736 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.2.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de inserto e información para prescribir versión 1 Agosto de 2024 allegados mediante Radicado No. 20241226883, para el medicamento Bkemp® 300 mg concentrado para solución para infusión, principio activo eculizumab, en las indicaciones: *“BKEMV está indicado en adultos y niños para el tratamiento de: - Hemoglobulinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones. -Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)”*.

La Sala encuentra que el interesado da respuesta satisfactoria y por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

300 mg Eculizumab por vial con un volumen entregable de 30 mL, proporcionando 10 mg/mL.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

BKEMV está indicado en adultos y niños para el tratamiento de:

- Hemoglobulinuria paroxística nocturna (HPN).
La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a eculizumab o a alguno de los excipientes.

BKEMV está contraindicado en bebés y niños menores de 2 años, ya que pueden presentar intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no diagnosticada. Por lo tanto, los medicamentos que contienen sorbitol/fructosa administrados por vía intravenosa pueden poner en peligro la vida y están contraindicados en esta población.

El tratamiento con BKEMV no debe ser iniciado en pacientes:

- con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta;

- que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación.

Precauciones y advertencias:

No se prevé que BKEMV afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de BKEMV aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de BKEMV, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con BKEMV sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con BKEMV antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con eculizumab. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con eculizumab. Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con BKEMV y deben facilitarle un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente.

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con BKEMV debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a *Neisseria* y a bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas.

Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Los médicos informarán a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea.

Reacciones asociadas a la infusión

La administración de BKEMV puede causar reacciones asociadas a la infusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). Ningún paciente con HPN o SHUa experimentó una reacción debida a la infusión que obligara a interrumpir la administración de eculizumab. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la infusión debe interrumpirse la administración de BKEMV, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunogenicidad

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con eculizumab. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado pocas respuestas de anticuerpos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4%) y con placebo (4,8%).

En pacientes con SHUa tratados con eculizumab, se han detectado anticuerpos a eculizumab en 3/100 (3%) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1%) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

En el estudio 20150168 en pacientes con HPN, utilizando un inmunoensayo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la inmunogenicidad entre los grupos de tratamiento con BKEMV y eculizumab. En general a través de los EOS (End-of-Study, por sus siglas en inglés), todos los sujetos (100%) tuvieron al menos 1 resultado de anticuerpos antifármaco (ADA) en estudio. Ninguno de los sujetos de ninguno de los grupos de tratamiento dio positivo en ADA vinculantes preexistentes ni en ADA neutralizantes al inicio del estudio. De los sujetos con un resultado posterior al inicio a través de EOS, 2 (9,1%) sujetos en el grupo de tratamiento eculizumab/BKEMV dieron positivo para ADA vinculantes (1 en el punto temporal de la semana 55 y 1 en el punto temporal de la semana 77). En ambos sujetos, la positividad de los ADA de unión se observó tras el cambio de tratamiento a BKEMV. Los resultados fueron transitorios (es decir, negativos en el último momento de la prueba) en ambos sujetos. Ninguno de los sujetos experimentó acontecimientos adversos graves relacionados con los ADA transitorios. De los sujetos con un resultado posterior al inicio a través de EOS, ningún sujeto en ninguno de los grupos de tratamiento dio positivo para ADA neutralizantes o

ADA potenciados por el tratamiento. Se desconoce la importancia clínica de estas respuestas de anticuerpos anti-producto frente a BKEMV.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del método de ensayo y pueden verse influidos por varios factores, como la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra BKEMV con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Las diferencias en la metodología de ensayo para medir la inmunogenicidad impiden la comparación directa de los índices de inmunogenicidad entre BKEMV y Soliris u otros biológicos en diferentes estudios. En 20150168, la actividad de unión de anticuerpos antifármaco (ADA) se determinó mediante un inmunoensayo de puente basado en ECL para detectar anticuerpos capaces de unirse a BKEMV, y la actividad neutralizante de ADA se determinó mediante un ensayo de unión a diana no celular.

Vacunación

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con BKEMV, los pacientes con HPN y SHUa, se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes frente a infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de BKEMV a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con BKEMV sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con BKEMV antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes (ver infección meningocócica).

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) o MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Tratamiento anticoagulante

El tratamiento con BKEMV no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

Monitorización de pruebas de laboratorio en HPN

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban BKEMV, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización de pruebas de laboratorio en SHUa

Los pacientes con SHUa que reciben BKEMV deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con BKEMV para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño de la clona HPN superior al 25% (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina <5 g/dl o una disminución >4 g/dl en el plazo de una semana o inferior; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50%; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con BKEMV durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones.

Si tras la interrupción de BKEMV se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son $>50\%$ de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticoesteroides; o reinstauración del tratamiento con BKEMV. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con eculizumab. No se observó en ellos hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUa

Se han observado en algunos pacientes, complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento con eculizumab. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con eculizumab con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince complicaciones por microangiopatías trombóticas (MAT) graves en

12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 complicaciones MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de eculizumab fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con eculizumab tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con BKEMV deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de BKEMV, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (i) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25% o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con BKEMV; un aumento de la creatinina sérica de 25% o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con BKEMV, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25% o más en comparación con el valor inicial o punto más bajo durante el tratamiento con BKEMV, o (ii) por uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de BKEMV, debe considerarse reanudar el tratamiento con BKEMV, tratamiento de soporte con intercambio plasmático o infusión de plasma, o medidas de apoyo órgano-específicas, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o la anticoagulación.

Materiales educativos

Todo médico que tenga intención de prescribir BKEMV debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe comentar con el paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con BKEMV y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad.

Los pacientes deben ser instruidos de manera que, en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

Excipientes

La formulación de BKEMV contiene 50 mg de sorbitol (E420) en cada mL. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Antes de la administración de este medicamento debe realizarse un historial detallado de cada paciente con respecto a los síntomas de IHF.

BKEMV contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 31 estudios clínicos completados que incluyeron 1.503 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, MGg (Miastenia *gravis* generalizada) refractaria y TENMO (Trastorno del espectro de neuromielitis óptica). La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. Se enumeran, siguiendo la clasificación por órganos y sistemas y el término preferente, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de ecilizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, y procedentes de la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	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)
Infecciones e infestaciones		Neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal	Infección meningocócica ^b , sepsis, shock séptico, peritonitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección fúngica, infección vírica, absceso ^a , celulitis, gripe, infección gastrointestinal, cistitis, infección, sinusitis	Infección por <i>Aspergillus</i> ^c , Artritis bacteriana ^c , infección gonocócica del tracto genitourinario, infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo, gingivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, anemia	Trombocitopenia, linfopenia	Hemólisis*, factor de coagulación anormal, aglutinación de eritrocitos, coagulopatía

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	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)
Trastornos del Sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Enfermedad de Graves-Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, ansiedad, cambios de humor	Sueños anormales, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, disgeusia	Parestesia, temblor	Síncope
Trastornos oculares			Visión borrosa	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos, vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión maligna, hipotensión, sofocos, trastorno venoso	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor bucofaringeo	Disnea, epistaxis, irritación de la garganta, congestión nasal, rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal	Estreñimiento, dispepsia, distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, dolor gingival
Trastornos hepato biliares				Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, prurito, alopecia	Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, sequedad de la piel	Dermatitis, despigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor muscular	Calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello, hinchazón de las articulaciones, dolor de las extremidades	Trismus
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, disuria, hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea	Trastornos menstruales

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	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)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia, fatiga, enfermedad pseudogripal	Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, dolor en el lugar de la perfusión, escalofríos	Extravasación, parestesia en el lugar de la perfusión, sensación de calor
Exploraciones complementarias			Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamyltransferasa, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina	Test de Coombs positivo ^c
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la perfusión	

Estudios incluidos: asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiositis (C99-006), MGg (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) (ECU-NMO-301), glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) (C99-004, E99-004), HPN(C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), artritis reumatoide (AR) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU por *E. coli* productora de la toxina tipo Shiga (STEC-SHU) (C11-001), lupus eritematoso sistémico (LES) (C97-002). MedDRA versión 21.0.

*Ver párrafo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

^a Absceso incluye el siguiente grupo de términos preferentes (PT): absceso en extremidad, absceso colónico, absceso renal, absceso subcutáneo, absceso dental, absceso hepatoesplénico, absceso perirrectal, absceso rectal.

^b Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de PT: infección meningocócica, sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por *Neisseria*.

^c Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica que se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con eculizumab. Se han notificado otros casos de especies de *Neisseria*, incluida la sepsis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* y *Neisseria* spp sin especificar.

Se detectaron anticuerpos a eculizumab en un 2% de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA, y en un 3% de los pacientes con SHUa y un 2% de los pacientes con TENMO utilizando un ensayo de puente por ECL. En los estudios controlados con placebo de MGg refractaria no se observaron anticuerpos frente al medicamento. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de eculizumab.

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de eculizumab.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio M07-005 de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, el perfil de seguridad resultó similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar.

No se ha estudiado eculizumab en pacientes pediátricos con MGg refractaria o con TENMO.

Población de edad avanzada

No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes (< 65 años).

Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 12 estudios clínicos completados en los que 934 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO (ver Tabla 1 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibitor de eculizumab sobre la citotoxicidad dependiente de complemento de rituximab, eculizumab puede reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de los anticuerpos

monoclonales tales como eculizumab y, por tanto, reducir las concentraciones séricas de eculizumab.

Poblaciones Especiales:

Población de edad avanzada

BKEMV puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con eculizumab en esta población de pacientes es todavía escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de BKEMV en pacientes con insuficiencia hepática.

Fertilidad, embarazo y lactancia

En mujeres en edad fértil, para prevenir el embarazo, se debe considerar el uso de métodos anticonceptivos efectivos, durante al menos 5 meses tras la última dosis del tratamiento con eculizumab.

Embarazo

No hay estudios controlados en mujeres embarazadas tratadas con eculizumab. Datos limitados a un número de mujeres embarazadas expuestas a eculizumab (datos en menos de 300 embarazos) indican que no hay un mayor riesgo de malformación fetal ni de toxicidad fetal/neonatal. Sin embargo, debido a la falta de estudios controlados, las incertidumbres permanecen. Por tanto, en mujeres embarazadas se recomienda realizar un análisis individual de los riesgos y beneficios antes y durante el tratamiento con eculizumab. Si el tratamiento se considera necesario durante el embarazo, se recomienda un control materno y fetal estrecho de acuerdo con las directrices locales.

No se han realizado estudios en animales para la reproducción con eculizumab.

Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana, por lo que es posible que eculizumab pueda causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal. Por consiguiente, eculizumab solo se debe utilizar en mujeres embarazadas si es claramente necesario.

Lactancia

Como los datos disponibles son limitados y sugieren que eculizumab no se excreta en la leche materna, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes. Sin embargo, debido a los datos limitados disponibles, se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, conjuntamente con la necesidad clínica de eculizumab para la madre y cualquier potencial efecto adverso para el niño lactante debido a eculizumab o a la propia afección subyacente de la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos de eculizumab para fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BKEMV sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

BKEMV debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales, neuromusculares o neuroinflamatorios.

Se puede considerar la administración de la infusión en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las infusiones en el hospital. La decisión de que un paciente reciba las infusiones en su domicilio se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico a cargo. Las infusiones en el domicilio deben ser administradas por un profesional sanitario calificado.

Posología

Pacientes adultos:

En hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (≥ 18 años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de BKEMV mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos $\pm$ 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de BKEMV mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos $\pm$ 10 minutos), seguida de una administración de 900 mg de BKEMV mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos $\pm$ 10 minutos) cada 14 ± 2 días.

En síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa):

La pauta posológica en el SHUa para pacientes adultos (≥ 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de BKEMV mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos $\pm$ 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1200 mg de BKEMV mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos $\pm$ 10 minutos), seguida de una administración de 1200 mg de BKEMV mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos $\pm$ 10 minutos) cada 14 ± 2 días.

Pacientes pediátricos con HPN y SHUa:

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal ≥ 40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente.

BKEMV está contraindicado en niños menores de 2 años de edad.

En pacientes pediátricos con HPN y SHUa mayores de 2 años y con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de BKEMV consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
30-<40 kg	600 mg semanales $\times$ 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20-<30 kg	600 mg semanales $\times$ 2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10-<20 kg	600 mg semanales $\times$ 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5-<10 kg	300 mg semanales $\times$ 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Eculizumab no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica de eculizumab en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Para pacientes adultos con SHUa y para pacientes pediátricos con SHUa se requiere una dosis adicional de BKEMV en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/PPF (plasmaféresis o recambio plasmático, o infusión de plasma fresco congelado):

Tipo de intervención plasmática	Última dosis de BKEMV	Dosis adicional de BKEMV por cada intervención de PF/RP/PPF	Pauta de la dosis adicional de BKEMV
Plasmaféresis o recambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada
	≥ 600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	plasmaféresis o intercambio plasmático
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco

Monitorización del tratamiento

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT) (ver sección Controles de laboratorio en SHUa).

Se recomienda el tratamiento con BKEMV de por vida, a menos que la interrupción de BKEMV esté clínicamente indicada.

Forma de administración

No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolo. BKEMV solo debe administrarse mediante infusión intravenosa según se describe a continuación.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración.

La solución diluida de BKEMV se administrará mediante infusión intravenosa durante 25-45 minutos (35 minutos $\pm$ 10 minutos) en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de infusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de BKEMV durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la infusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de BKEMV, se interrumpirá la infusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la infusión no podrá superar las dos horas en adultos y cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Existen datos limitados de seguridad que apoyen la infusión en el domicilio, se recomiendan precauciones adicionales para la infusión en el domicilio como la disponibilidad de tratamiento de emergencia para las reacciones asociadas a la infusión o anafilaxia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.9.0.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 Agosto de 2024 y la información para prescribir versión 1 Agosto de 2024 allegados mediante Radicado No. 20241226883.

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

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

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

grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.3 BEVASTIM® 25 mg/mL

Expediente : 20255030
Radicado : 20231128590 / 20241228849
Fecha : 05/09/2024
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada 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.

Bevacizumab agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Bevacizumab, 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

Bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Cáncer cervicouterino

Bevacizumab en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024011319 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 Agosto 2024, allegado mediante radicado No. 20231128590
- Información para prescribir versión 1 Agosto 2024 allegada mediante radicado No. 20231128590

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024011319 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de inserto / información para prescribir versión 1 Agosto 2024 allegado mediante Radicado No. 20231128590, para el medicamento Bevastim®, principio activo bevacizumab 25 mg/mL.

Los requerimientos estuvieron relacionados con el ajuste de las indicaciones a las actualmente aprobadas en Colombia para el producto de la referencia (Avastin®) y el ajuste del nombre comercial del medicamento de referencia en Colombia por la denominación común internacional en el aparte “¿Cómo debo usar este medicamento?” en la IPP/inserto.

La Sala encuentra que el interesado no realizó los ajustes solicitados en la IPP/inserto Versión: 1 Fecha: Agosto 2024, en lo atinente a la organización de las indicaciones aprobadas en Colombia, así como su posología; asimismo no incluir posología de indicaciones no aprobadas (*Gliomas malignos (grado IV de la OMS)*).

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

Composición: Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada 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.

Bevacizumab agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable. Bevacizumab, 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

Bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("*front line*") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Cáncer cervicouterino

Bevacizumab en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico

Contraindicaciones:

- Bevacizumab 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.
- Bevacizumab está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales y fístulas:

El tratamiento con Bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales).

Fístula no gastrointestinal:

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas.

Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Bevacizumab.

Hemorragia:

En los pacientes tratados con Bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la

administración de Bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con Bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab en tales pacientes.

Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con Bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y Bevacizumab simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab 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 Bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Bevacizumab.

Hipertensión arterial:

Entre los pacientes tratados con Bevacizumab 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 Bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de Bevacizumab 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 Bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El

tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SLPR):

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Bevacizumab signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SLPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SLPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de Bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR.

Tromboembolia arterial:

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con Bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos:

Se suspenderá la administración de Bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado ≤ 3 , se los vigilará estrechamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la

fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Bevacizumab 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 todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia:

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas:

Bevacizumab puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con Bevacizumab 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 Bevacizumab, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Bevacizumab 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 Bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria:

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con Bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de Bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión:

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / Fecundidad:

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Bevacizumab predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.200 pacientes.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal.
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM.
- Tromboembolia arterial.

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión y la proteinuria en el tratamiento con Bevacizumab probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Bevacizumab en combinación con diversos regímenes quimioterápicos en múltiples indicaciones.

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] 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 enumeradas en esta tabla corresponden a las categorías «muy frecuente» ($\geq 10\%$) y «frecuente» ($\geq 1\% - < 10\%$). 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 Bevacizumab puede empeorarlas cuando se administra junto con quimioterápicos. 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.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Por órgano, aparato o sistema	Grado 3-5 según los criterios NCI-CTC ($\geq 2\%$ de diferencia entre los grupos de estudio en al menos un estudio clínico)		Todos los grados ($\geq 10\%$ de diferencia entre los grupos de estudio en al
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	
Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación	Anorexia

Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrimación aumentada
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis
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 palmoplantar eritrodisestesia	Dermatitis exfoliativa Piel seca Descoloración 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 de AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes de la categoría de las fistulas gastrointestinales-vaginales.

Más información sobre reacciones adversas graves seleccionadas:

En los pacientes tratados con Bevacizumab se han observado las reacciones adversas siguientes, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones gastrointestinales y fístulas:

Se ha asociado Bevacizumab 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 acontecimientos 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 Bevacizumab no se ha establecido.

Desenlace letal se ha notificado en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Bevacizumab.

En los ensayos clínicos de Bevacizumab, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia 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 Bevacizumab 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 Bevacizumab 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 Bevacizumab 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 digestivo (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Bevacizumab.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Bevacizumab; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia:

En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3 – 5 según los criterios NCI-CTC fue del 0,4 – 6,9% en los pacientes tratados con Bevacizumab frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los

episodios hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Bevacizumab consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor:

Se han observado Hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Posibles factores de riesgo son: citología escamosa, tratamiento con antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Bevacizumab, 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 Bevacizumab y la citología escamosa. De los estudios siguientes se excluyó a los pacientes con CPNM de citología escamosa conocida o de tipo celular mixto con histología predominantemente escamosa, pero sí se incluyó a los que tenían una histología tumoral desconocida.

En los pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa se observaron acontecimientos de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9% si habían recibido Bevacizumab + quimioterapia y del 5% si habían recibido quimioterapia sola. Acontecimientos de grado 3 – 5 se han registrado en hasta un 2,3% de los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia frente a < 1% de los que recibieron quimioterapia sola. Hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva puede presentarse repentinamente; hasta dos tercios de los casos de hemorragia pulmonar grave tuvieron un desenlace letal.

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.

También se han observado hemorragias asociadas al tumor en otros tipos de tumor y otras localizaciones, incluido un caso de hemorragia del SNC entre los pacientes con metástasis del SNC y los pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC tratados con 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 siguientes 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 Bevacizumab en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Bevacizumab e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

Considerando todos los estudios clínicos con Bevacizumab, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Bevacizumab. 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 Bevacizumab. 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:

Se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta el 42,1% en los pacientes tratados con Bevacizumab frente hasta un 14% en el grupo de comparación. En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hipertensión de grado 3 y 4 según los criterios NCI-CTC osciló entre el 0,4% y el 17,9% en los pacientes tratados con Bevacizumab. Hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con Bevacizumab y hasta el 0,2% de los que recibieron quimioterapia sola.

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 Bevacizumab o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Bevacizumab no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR):

En un estudio clínico se han notificado 2 casos confirmados (0,8%) de SLPR. Los síntomas suelen desaparecer o mejorar en pocos días, pero algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas.

Tromboembolia:

- Tromboembolia arterial; Entre los pacientes tratados Bevacizumab de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros episodios tromboembólicos arteriales).

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Bevacizumab y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Bevacizumab 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 $\leq 2,3\%$ de los pacientes tratados con Bevacizumab 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 Bevacizumab 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 Bevacizumab y en el $5,8\%$ ($6/104$) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En un ensayo clínico no comparativo, AVF3708g, en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en el $6,3\%$ ($5/79$) de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con irinotecán y en el $4,8\%$ ($4/84$) de los pacientes tratados solamente con Bevacizumab.

- Tromboembolia venosa;

En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de episodios de tromboembolia venosa fue del $2,8 - 17,3\%$ en los grupos de Bevacizumab frente al $3,2 - 15,6\%$ en los de control con quimioterapia. Los episodios de tromboembolia venosa consistieron en trombosis y embolia pulmonar.

Episodios de tromboembolia venosa de grado 3 – 5 se han descrito en hasta un $7,8\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab frente hasta un $4,9\%$ de los que recibieron quimioterapia sola. Los pacientes que han sufrido un episodio de tromboembolia venosa pueden correr un riesgo mayor de recidiva si reciben Bevacizumab en combinación con quimioterapia en lugar de quimioterapia sola.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En los ensayos clínicos con Bevacizumab se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta ahora, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cuatro 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 tratadas con Bevacizumab en combinación con quimioterapia frente hasta un $0,9\%$ en los grupos de control. En cuatro 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 + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina + Bevacizumab (6,2%) y de antraciclina + placebo (6,0%).

En la mayoría de las pacientes que desarrollaron ICC durante los estudios de CMm 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 Bevacizumab 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 [89]. 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:

Bevacizumab 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 Bevacizumab.

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 Bevacizumab. 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 Bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Bevacizumab 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 Bevacizumab 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 Bevacizumab en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Bevacizumab más irinotecán.

Proteinuria:

En los estudios clínicos se ha descrito proteinuria con una tasa de entre el 0,7% y el 38% de los pacientes tratados con Bevacizumab. El grado de proteinuria iba de clínicamente asintomática, transitoria, microalbuminuria a síndrome nefrótico. Proteinuria de grado 3 se observó en $< 8,1\%$ de los pacientes tratados. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se detectó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los estudios clínicos con Bevacizumab no se asoció a trastornos renales y rara vez obligó a la suspensión permanente del tratamiento con Bevacizumab.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden correr un mayor riesgo de desarrollar proteinuria si reciben Bevacizumab. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 podría estar relacionada con la dosis de Bevacizumab. Se recomienda realizar una prueba de proteinuria antes de empezar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los estudios clínicos, ante una concentración de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h se retiró Bevacizumab hasta la recuperación a niveles < 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 Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Bevacizumab (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 la retirada del tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de las mujeres. Se desconocen los efectos a largo plazo en la fecundidad del tratamiento con bevacizumab.

Ancianos:

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Bevacizumab.

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 Bevacizumab, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Bevacizumab.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento postcomercialización. 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.

Para mayor información y/o reportes de Farmacovigilancia, comunicarse con: Departamento Médico – Laboratorios Legrand S.A. Bogotá – Colombia correo: farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Bevacizumab 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 Bevacizumab 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 Bevacizumab. 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 Bevacizumab.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Bevacizumab (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 ^{3, 4}	Desconocida	81
Reacciones a la infusión ³	Desconocida	81
Trastornos del sistema nervioso		
Encefalopatía hipertensiva ^{5, 4}	Muy rara	35
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ⁷	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) 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 Bevacizumab con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Bevacizumab (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 Bevacizumab, 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 Bevacizumab con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Bevacizumab (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 Bevacizumab 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 Bevacizumab, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

Interacciones:***Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:******Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab:***

Los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional no han revelado ninguna influencia farmacocinética clínicamente importante de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Bevacizumab. No había ni significación estadística ni diferencias clínicas importantes en el aclaramiento de Bevacizumab en los pacientes que habían recibido Bevacizumab en monoterapia en comparación con los tratados con Bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino-paclitaxel, capecitabina/doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos:

Los resultados del estudio de interacciones farmacológicas AVF135g han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del irinotecán y de su metabolito activo SN38.

Los resultados del estudio NP18587 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos ni en la farmacocinética del oxaliplatino de acuerdo con los valores de platino libre y platino total.

Los resultados del estudio BO17705 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del IFN alfa-2a.

Los resultados del estudio BO17704 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del cisplatino. A causa de la variabilidad entre los pacientes y del reducido tamaño de muestra, los resultados del estudio BO17704 no permiten extraer conclusiones en firme sobre el impacto del bevacizumab sobre 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 presentarse con fragmentación eritrocitaria, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observaron también hipertensión (incluidas crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos adversos revirtieron tras la retirada del bevacizumab y el maleato de sunitinib.

Poblaciones Especiales:**Pautas posológicas especiales*****Uso en pediatría:***

No se han determinado la seguridad y la eficacia de Bevacizumab 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 Bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de administración: Administración por Vía Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Bevacizumab debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Bevacizumab 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 Bevacizumab en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Bevacizumab deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)

La dosis recomendada de Bevacizumab, 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 Bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Bevacizumab pueden proseguir el tratamiento con Bevacizumab 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. Bevacizumab debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Bevacizumab 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 Bevacizumab 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 Bevacizumab 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 Bevacizumab junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad. Consúltase 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 Bevacizumab es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión i.v. Se recomienda continuar el tratamiento con Bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario -- Estadío III y IV

La dosis recomendada de Bevacizumab, 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 Bevacizumab en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino

Bevacizumab 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 Bevacizumab es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión i.v. Se recomienda mantener el tratamiento con Bevacizumab hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 02 del producto Bevastim se considera que:

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

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

3.2.4 EXADIA® 25 mg/0,5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20262299
Radicado : 20231236746 / 20241244051
Fecha : 20/09/2024
Interesado : GEMABIOTECH S.A.U.

Composición: Cada 1 mL de solución contiene etanercept 50 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

EXADIA® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores

de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Artritis juvenil idiopática

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

EXADIA® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. EXADIA® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

EXADIA® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica

EXADIA® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012587 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.2.5. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Agosto 2024, allegado mediante radicado No. 20231236746
- Información para prescribir versión Agosto 2024 allegada mediante radicado No. 20231236746

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231236746 / 20241184828 / 20241244051 el interesado da respuesta al concepto del Auto No. 2024012587 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.2.5. para el producto Exadia® solución de 0.5 mL/etanercept 25 mg y solución de 1 mL/etanercept 50 mg. La Sala recomienda negar por aspectos del Plan de Gestión de Riesgo (PGR) versión 1.0 para el producto Exadia por no contener plan de farmacovigilancia activa según lo establecido en el artículo 24 del Decreto 1782 de 2014; ni presentar experiencia postcomercialización en el Plan de Gestión de Riesgo según lo establecido en el apartado 5.2.6 del módulo SV de la Resolución 213 de 2022 y se detallarán en el acto administrativo.

3.2.5 MERIOFERT® 150UI

Expediente : 20263211
Radicado : 20231245227 / 20241202545
Fecha : 09/08/2024
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada 1mL contiene: 150 IU de gonadotropina menopáusica humana (HMG).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable

Indicaciones:

Meriofert® está indicado para:

- Estimulación del crecimiento folicular en la infertilidad.
- Estimulación folicular simple
- Amenorrea hipo o normogonadotrópica, oligomenorrea, ciclos anovulatorios e insuficiencia lútea con respuesta inadecuada al tratamiento con clomifeno.
- Estimulación multifolicular
- Inducción de superovulación controlada en pacientes que participan en un programa de reproducción médicamente asistida.

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

72

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2024010640 emitido mediante Acta No. 13 de 2024 numeral 3.2.6. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Fecha de revisión 08/2024, allegado mediante radicado No. 20241202545

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231245227 / 20241202545 se presenta respuesta al Auto No. 2024010640 emitido con base en concepto del Acta No. 19 de 2024 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB para el principio activo gemtuzumab gonadotropina menopáusica humana (HMG) polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable (Meriofert® 150 IU/mL), en la que se recomendó solicitar al interesado realizar ajustes editoriales al inserto. En la respuesta manifiesta que hace los ajustes solicitados por la Sala, sin embargo, no anexa el inserto ajustado; por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del medicamento de la referencia así:

Composición: Cada 1mL contiene: 150 IU de gonadotropina menopáusica humana (HMG).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable

Indicaciones:

Meriofert® está indicado para:

- Estimulación del crecimiento folicular en la infertilidad.
- Estimulación folicular simple
- Amenorrea hipo o normogonadotrópica, oligomenorrea, ciclos anovulatorios e insuficiencia lútea con respuesta inadecuada al tratamiento con clomifeno.
- Estimulación multifolicular
- Inducción de superovulación controlada en pacientes que participan en un programa de reproducción médicamente asistida.

Contraindicaciones:

Meriofert® está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia ovárica primaria (hipogonadismo hipergonadotrópico),
- Esterilidad sin afectación de la maduración folicular normal (excepto para pacientes que participan en un programa de reproducción médicamente asistida),
- Quistes ováricos no relacionados con el síndrome de ovario poliquístico,
- Cáncer de ovario, endometrio o mama,
- Hemorragia ginecológica patológica,
- Tumores de la glándula pituitaria o del hipotálamo,
- Hiperprolactinemia,
- Endocrinopatía tiroidea o suprarrenal no tratada,
- Miomas uterinos o malformaciones de los órganos sexuales que impiden el embarazo,
- Embarazo, lactancia,

- **Hipersensibilidad a la gonadotropina menopáusica humana (HMG), así como a otras gonadotropinas (FSH, HCG) o alguno de los excipientes según la composición (ver lista de excipientes).**

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con hormonas gonadotrópicas sólo puede ser realizado por un especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de trastornos de la fertilidad, con una previa exclusión de todas las otras causas de infertilidad (mecánicas, inmunológicas, andrológicas) y sólo si se garantizan controles endocrinológicos y clínicos adecuados.

Antes de iniciar el tratamiento se debe esclarecer exhaustivamente la infertilidad de la pareja afectada. Además, se deben descartar posibles contraindicaciones para el embarazo.

Se debe informar a la pareja que dicho tratamiento implica los siguientes riesgos:

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Se puede esperar cierto agrandamiento de los ovarios con estimulación ovárica controlada. Sin embargo, si la estimulación es demasiado intensa, puede ocurrir el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

El SHO puede manifestarse con diversos grados de gravedad. Estos incluyen el agrandamiento significativo de los ovarios, niveles elevados de hormonas sexuales y aumento de la permeabilidad vascular, lo que puede provocar acumulación de líquido en los espacios peritoneal, pleural y, rara vez, pericárdico. En los ensayos clínicos, la incidencia de SHO grave fue inferior al 1%.

La incidencia de SHO es mayor en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

El SHO leve se ve acompañado de dolor abdominal y agrandamiento de los ovarios. En el SHO moderado, también pueden producirse náuseas, vómitos, signos de ascitis (detectados mediante ecografía) y agrandamiento significativo de los ovarios.

En el SHO grave se pueden observar los siguientes síntomas: quistes ováricos de gran tamaño (con riesgo de rotura del quiste), dolor abdominal, distensión abdominal, aumento de peso, oliguria, disnea y síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. Pueden producirse ascitis, derrame pleural, hidrotórax, hipovolemia, hemoconcentración y alteraciones electrolíticas. En casos raros, puede ocurrir tromboembolismo venoso o arterial junto con el SHO. El SHO grave puede poner en peligro la vida.

Un adecuado seguimiento de la dosis recomendada y de los controles prescritos reduce el riesgo de SHO. Por lo tanto, se debe vigilar estrechamente a la paciente durante todo el tratamiento y durante 2 semanas después de la administración de HCG.

La hiperestimulación ocurre con mayor frecuencia después de suspender el tratamiento hormonal y alcanza su punto máximo aproximadamente entre 7 y 10 días después del

tratamiento. Una respuesta ovárica excesiva al tratamiento con Meriofert® generalmente produce reacciones adversas significativas sólo cuando se administra HCG para la inducción de la ovulación o cuando se produce el embarazo. En caso de producirse un embarazo, el curso también puede ser más grave y prolongado.

Por tanto, se recomienda no administrar HCG en casos de hiperestimulación ovárica e indicar a la paciente que no mantenga relaciones sexuales durante al menos 4 días o que utilice métodos anticonceptivos no hormonales adecuados.

Si se produce evidencia clínica de SHO o si los niveles de estrógeno y/o los hallazgos ecográficos indican una reacción ovárica excesiva, se debe suspender el tratamiento con Meriofert®. Se debe monitorizar a la paciente siguiendo las medidas adecuadas, aunque se deben evitar exploraciones abdominales que no sean absolutamente necesarias.

Si no se produce el embarazo, los casos leves generalmente se resuelven de forma espontánea con la siguiente menstruación. Incluso en el caso de SHO moderado, la monitorización de la paciente suele ser suficiente. En casos de SHO grave, se requiere hospitalización y puede ser necesario un tratamiento de cuidados intensivos.

Los criterios de evaluación de una respuesta ovárica excesiva en el caso de estimulación folicular simple son: aumento del nivel plasmático de estradiol a más de 4000 pmol/l o 1100 pg/mL y/o más de 3 folículos con un diámetro de al menos 16 mm.

En caso de estimulación multifolicular, el riesgo de hiperestimulación aumenta si el nivel plasmático de estradiol excede de 11 nmol/L o 3000 pg/mL y hay 20 folículos con un diámetro de al menos 12mm.

Si el valor de estradiol supera los 20 nmol/L o 5500 pg/mL y hay al menos 40 folículos, no se podrá realizar ninguna aplicación de HCG. En tal caso, el riesgo de SHO se puede reducir aspirando todos los folículos antes de la ovulación.

Embarazos múltiples

La incidencia de embarazos múltiples después de la administración de Meriofert®/HCG es de alrededor del 20%. Sin embargo, la mayoría de los embarazos múltiples corresponden a embarazos gemelares.

El riesgo de embarazos múltiples en programas de reproducción médicamente asistida aumenta con el número de ovocitos o embriones implantados.

Aborto

La tasa de abortos es mayor en pacientes que se someten a un tratamiento de estimulación o una técnica de reproducción asistida.

Embarazos ectópicos

Después del tratamiento de fertilidad, la incidencia de embarazos ectópicos aumenta, especialmente en pacientes con historial de enfermedades de las trompas.

Excipientes de interés

Meriofert® 75 U.I. y 150 U.I. contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, son prácticamente “libres de sodio”.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se clasifican según órganos/sistemas y de acuerdo a las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos del sistema vascular

Raras: embolia o infarto pulmonar, tromboembolismo arterial periférico, oclusiones vasculares cerebrales.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: flatulencia, náuseas, vómitos.

Trastornos del sistema reproductivo.

Frecuentes: hiperestimulación ovárica de leve a moderada, agrandamiento de los ovarios, quistes ováricos, dolor abdominal, sensibilidad en las mamas, embarazos múltiples.

Raras: SHO grave (ver “Advertencias y precauciones”).

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: reacciones locales en el sitio de la inyección, síntomas similares a los de la gripe, como fiebre y dolor en las articulaciones. El ingrediente activo de esta preparación se obtiene a partir de orina humana. Por lo tanto, no se puede descartar por completo el riesgo de transmisión de patógenos de naturaleza conocida y desconocida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no se describa en el inserto.

Sobredosis

Aún no se conocen los efectos de la sobredosis de Meriofert®. Sin embargo, no se puede descartar SHO

Interacciones:

Debido a que no se han realizado estudios de compatibilidad, Meriofert® no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse en la misma jeringa.

Poblaciones especiales:

Recomendaciones de dosificación especiales para niñas y adolescentes.

Meriofert® no se ha estudiado en niñas ni en adolescentes y no tiene indicación en este grupo de edad. Por este motivo, Meriofert® no debe utilizarse en este grupo de pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Meriofert® no tiene indicación después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Meriofert® no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por lo tanto, no se pueden dar recomendaciones de dosificación.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen indicios de riesgos fetales basados en la experiencia en humanos. Se ha observado toxicidad reproductiva en estudios experimentales con animales. Meriofert® no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la HMG pasa a la leche materna y, en tal caso, los efectos que puede tener en el lactante. Meriofert® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Meriofert® se utiliza para tratar la infertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los posibles efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, es poco probable que Meriofert® tenga algún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Vía de administración: Intramuscular - Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El objetivo del tratamiento es lograr que un folículo alcance la madurez utilizando una dosis individualizada de Meriofert® y luego desencadenar la ovulación mediante la administración de una inyección de HCG.

La maduración folicular se controla mediante ecografía y determinaciones hormonales (estrógenos) como parte de un examen clínico. El tamaño y el número de folículos en maduración sólo se pueden determinar mediante ecografía.

Estimulación folicular simple

El tratamiento suele administrarse en la primera semana del ciclo después de la menstruación espontánea o inducida a una dosis de 75 U.I. por día (o 150 U.I. cada 2 días). El tratamiento continúa hasta que se alcanzan niveles adecuados de estrógeno (estradiol plasmático = 1,1-2,9 nmol/L = 300-800 pg/mL) y una maduración folicular adecuada (diámetro ≤ 18 mm).

Si no se presenta respuesta ovárica, el tratamiento puede suspenderse o continuarse con un aumento de dosis de 2 viales al día (= 150 U.I. HMG). El tratamiento debe repetirse según el mismo programa durante al menos dos ciclos de tratamiento antes de aumentar la dosis.

Si los niveles plasmáticos de estrógeno aumentan demasiado rápido ($>100\%$ en 2-3 días), se debe reducir la dosis de Meriofert®. Si también se utiliza un preparado de FSH, la dosis de Meriofert® debe reducirse consecuentemente.

Normalmente, un ciclo de tratamiento con Meriofert® dura de 7 a 12 días (máximo). 24-48 horas después de la última inyección de Meriofert®, se inyecta una dosis única de 5.000-10.000 U.I. de HCG, siempre y cuando los resultados del tratamiento clínico y endocrinológico indiquen una respuesta ovárica adecuada y no excesiva. La ovulación ocurre entre 32 y 48 horas después.

Si no se logra el embarazo a pesar de la ovulación comprobada, el tratamiento debe repetirse siguiendo el mismo régimen durante al menos dos ciclos de tratamiento antes de aumentar la dosis.

Se aconseja a la paciente mantener relaciones sexuales a diario desde el día de la administración de HCG hasta el momento previsto de la ovulación.

Estimulación multifolicular

Normalmente, se inyecta una dosis de 150 a 300 U.I. después del segundo o tercer día del ciclo hasta lograr la maduración folicular adecuada. En casos individuales (pacientes con respuesta reducida), también pueden ser necesarias dosis más altas. En la mayoría de los casos, el tratamiento dura un máximo de 10 días. En caso Meriofert® se utilice de forma concomitante con FSH, la dosis debe reducirse consecuentemente.

24-48 horas después de la última inyección de Meriofert®, se inyecta una dosis única de 5.000-10.000 U.I. de HCG, siempre y cuando los resultados del tratamiento clínico y endocrinológico indiquen una respuesta ovárica adecuada y no excesiva. La ovulación ocurre entre 32 y 48 horas después.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.6.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 02 del producto Meriofert se considera que:

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

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

3.2.6 UZTOK®

Expediente : 20264141
Radicado : 20231254938 / 20241322783
Fecha : 12/12/2024
Interesado : PHARMALAB PHL LABORATORIOS S.A.S.

Composición: Cada mL de solución contiene 90 mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.

En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024019057 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 numeral 3.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 02 de 15 de Octubre de 2024, allegado mediante radicado No. 20241322783
- Información para prescribir versión Versión 02 de 15 de Octubre de 2024 allegada mediante radicado 20241322783

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024019057 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 numeral 3.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de inserto e información para prescribir versión 02 de 15 de Octubre de 2024 allegados mediante radicado 20241322783, para el medicamento Ubtimab®, principio activo ustekinumab, en las indicaciones: “ - *En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia. - En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada*”.

El requerimiento estuvo relacionado con que las indicaciones debían acogerse a las indicaciones actualmente aprobadas para el producto de referencia para Colombia. El interesado realizó los ajustes. Sin embargo, la Sala recomienda en el aparte “Dosificación y Grupo etario”:

- Incluir la P en “Psoriasis en placas”
- Eliminar el siguiente texto:

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Ustekinumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la psoriasis o la artritis colitispsoriásica ulcerosa en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información así:

Composición: Cada mL de solución contiene 90 mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.

En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad severa a Ustekinumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con Ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Se debe interrumpir el tratamiento con Ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones:

UZTOK® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben Ustekinumab. UZTOK® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante.

Se debe tener precaución cuando se considera el uso de UZTOK® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente. Antes de iniciar el tratamiento con UZT OK®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa.

No se debe administrar UZTOK® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar UZTOK®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar UZTOK® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben UZTOK® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento. Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección.

Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar UZTOK® hasta que se resuelva la infección.

Neoplasias malignas:

UZTOK® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron **UZTOK®** en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas. **UZTOK®** no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de **UZTOK®** en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna. Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Reacciones de hipersensibilidad: En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de **UZTOK®**. Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso postautorización de Ustekinumab.

Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de Ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa Ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado. Inmunizaciones:

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con **UZTOK®**. No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron **UZTOK®**. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben **UZTOK®** debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente. Los pacientes que reciben **UZTOK®** pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas. El tratamiento a largo plazo con **UZTOK®** no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica. Inmunosupresión: En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de **UZTOK®** en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia.

En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de **UZTOK®**. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y **UZTOK®** o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Inmunoterapia: No se ha evaluado **UZTOK®** en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. **UZTOK®** puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener

precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis. General: La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Trazabilidad

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

Infecciones

Ustekinumab puede tener el potencial de aumentar el riesgo de infecciones y reactivar infecciones latentes. En estudios clínicos, se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes que reciben Ustekinumab.

Se han notificado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ustekinumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de UZTOK en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con UZTOK, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. UZTOK no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. El tratamiento de la infección tuberculosa latente debe iniciarse antes de administrar el UZTOK. También se debe considerar la terapia antituberculosa antes del inicio de UZTOK en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Los pacientes que reciben UZTOK deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe indicar a los pacientes que consulten a un médico si se presentan signos o síntomas que sugieran una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se debe vigilar de cerca al paciente y no se debe administrar el UZTOK hasta que se resuelva la infección.

Neoplasias malignas

Los inmunosupresores como Ustekinumab tienen el potencial de aumentar el riesgo de malignidad. Algunos pacientes que recibieron Ustekinumab en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas y no cutáneas.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con antecedentes de malignidad o que continúen el tratamiento en pacientes que desarrollan malignidad mientras reciben Ustekinumab. Por lo tanto, se debe tener precaución al considerar el uso de UZTOK en estos pacientes.

Todos los pacientes, en particular los mayores de 60 años, los pacientes con antecedentes médicos de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedentes de

tratamiento con PUVA, deben ser controlados por la aparición de cáncer de piel no melanoma

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria Sistémico

Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves en el entorno posterior a la comercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Se han producido anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instituir el tratamiento adecuado y se debe suspender la administración de UZTOK.

Respiratorio

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posterior a la aprobación de Ustekinumab. Las presentaciones clínicas incluyeron tos, disnea e infiltrados intersticiales después de una a tres dosis. Los resultados graves han incluido insuficiencia respiratoria y hospitalización prolongada. Se ha informado una mejoría después de la interrupción.

Sensibilidad al látex

El empaque primario no está hecho con látex de caucho natural seco.

Vacunas

Se recomienda que las vacunas virales o bacterianas vivas (como el bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) no se administren simultáneamente con NOMBRE DE UZTOK. No se han realizado estudios específicos en pacientes que hayan recibido recientemente vacunas virales vivas o bacterianas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes que reciben Ustekinumab. Antes de la vacunación con virus vivos o bacterias vivas, el tratamiento con UZTOK debe suspenderse durante al menos 15 semanas después de la última dosis y puede reanudarse al menos 2 semanas después de la vacunación.

Los prescriptores deben consultar el Resumen de las características del producto de la vacuna específica para obtener información adicional y orientación sobre el uso concomitante de agentes inmunosupresores después de la vacunación.

Los pacientes que reciben UZTOK pueden recibir vacunas inactivadas o no vivas al mismo tiempo.

El tratamiento a largo plazo con UZTOK no suprime la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antineumocócica polisacárida o antitetánica.

Terapia inmunosupresora concomitante

En estudios de psoriasis, no se evaluaron la seguridad y eficacia de Ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos productos biológicos, o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de UZTOK.

En estudios de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de UZTOK. Se debe tener precaución cuando se considere el uso concomitante de otros inmunosupresores y UZTOK o cuando se haga la transición desde otros productos biológicos inmunosupresores.

Inmunoterapia

Ustekinumab no se ha evaluado en pacientes que han recibido inmunoterapia contra la alergia. No se sabe si Ustekinumab puede afectar la inmunoterapia contra la alergia.

Condiciones graves de la piel

En pacientes con psoriasis, se ha notificado dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con Ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, con síntomas que pueden ser clínicamente indistinguibles de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad.

Como parte del control de la psoriasis del paciente, los médicos deben estar atentos a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instituir la terapia adecuada. Se debe suspender el uso de UZTOK si se sospecha una reacción al medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes (> 5%) en períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con Ustekinumab fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría se consideraron leves y no requirieron la interrupción del tratamiento del estudio. La reacción adversa más grave que se ha notificado con Ustekinumab son reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia.

El perfil de seguridad general fue similar para pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición en adultos a Ustekinumab en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6.709 pacientes (4.135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1.749 con enfermedad de Crohn y 825 pacientes con colitis ulcerosa).

Esto incluye la exposición a Ustekinumab en los períodos controlado y no controlado de los estudios clínicos durante al menos 6 meses o 1 año (4577 y 3253 pacientes respectivamente con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y exposición durante al menos 4 o 5 años (1.482 y 838 pacientes con psoriasis, respectivamente).

La Tabla 2 proporciona una lista de reacciones adversas de los estudios clínicos de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización.

Las reacciones adversas se clasifican por sistema de clasificación de órganos y frecuencia, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Lista de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia:	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Común:	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis
	Poco común:	Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio superior, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria)
	Extraño	Reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Desórdenes psiquiátricos	Poco común	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común	Mareos, dolor de cabeza
	Poco común	Parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común:	Dolor orofaríngeo
	Poco común:	Congestión nasal
	Extraño:	Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
	Muy raro:	Neumonía organizada*
Desórdenes gastrointestinales	Común	Diarrea, náuseas, vómitos
Piel y tejido subcutáneo trastornos	Común	Prurito
	Poco común	Psoriasis pustulosa, exfoliación de la piel, acné Dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad
	Extraño	Penfigoide
	Muy raro	ampolloso
Musculoesqueléticos y conjuntivos trastornos de los tejidos	Frecuentes	Dolor de espalda, mialgia, artralgia
	Común	Fatiga, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia:	Reacción adversa
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco común	Reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, hinchazón y prurito), astenia.

* Ver sección Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los estudios controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con Ustekinumab y los tratados con placebo. En el período controlado con placebo de estos estudios clínicos, la tasa de infección fue de 1,36 por paciente-año de seguimiento en pacientes tratados con Ustekinumab y de 1,34 en pacientes tratados con placebo.

Se produjeron infecciones graves a razón de 0,03 por paciente-año de seguimiento en pacientes tratados con Ustekinumab (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0,03 en pacientes tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 11 581 años-paciente de exposición en 6 709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 1,1 años para estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para estudios de enfermedad de Crohn y 1,0 años para estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0,91 por paciente-año de seguimiento en pacientes tratados con Ustekinumab, y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por paciente-año de seguimiento en pacientes tratados con Ustekinumab (199 infecciones graves en 11.581 pacientes-año de seguimiento) y las infecciones graves notificadas incluyeron neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados simultáneamente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el período controlado con placebo de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de neoplasias malignas excluyendo el cáncer de piel no melanoma fue de 0,11 por 100 años-paciente de seguimiento para los pacientes tratados con Ustekinumab (1 paciente en 929 años-paciente de seguimiento) en comparación con 0,23 para los pacientes tratados con placebo (1 paciente en 434 años-paciente de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue de 0,43 por 100 años-paciente de seguimiento para los pacientes tratados con Ustekinumab (4 pacientes en 929 años-paciente de seguimiento) en comparación con 0,46 para los pacientes tratados con placebo (2 pacientes en 433 paciente-años de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 11 561 años-paciente de exposición en 6 709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 1,1 años para estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para estudios de enfermedad de Crohn y 1,0 años para estudios de colitis ulcerosa. Se informaron neoplasias malignas excluyendo cánceres de piel no melanoma en 62 pacientes en 11 561 años-paciente de seguimiento (incidencia de 0,54 por 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con Ustekinumab). La incidencia de neoplasias malignas notificada en pacientes tratados con Ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (razón de incidencia estandarizada = 0,93 [intervalo de confianza del 95 %: 0,71, 1,20], ajustada por edad, sexo y raza). Los tumores malignos más frecuentemente observados, distintos del cáncer de piel no melanoma, fueron los cánceres de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue de 0,49 por 100 años-paciente de seguimiento para los pacientes tratados con Ustekinumab (56 pacientes en 11 545 pacientes-año).

La proporción de pacientes con cáncer de piel de células basales frente a cáncer de células escamosas (3:1) es comparable con la proporción esperada en la población general

Reacciones hipersensibles

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de Ustekinumab en psoriasis y artritis psoriásica, se han observado exantema y urticaria en < 1% de los pacientes.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 años o más con psoriasis en placas

La seguridad de Ustekinumab se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. El primer estudio se realizó en 110 pacientes de 12 a 17 años tratados durante un máximo de 60 semanas y el segundo estudio se realizó en 44 pacientes de 6 a 11 años tratados durante un máximo de 60 semanas 56 semanas. En general, los eventos adversos informados en estos dos estudios con datos de seguridad de hasta 1 año fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Cuidado de la salud: Se solicita a los profesionales que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del Invima y comunicación directa al Titular del Registro Sanitario en Colombia.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

Interacciones:

No se deben administrar vacunas vivas al mismo tiempo que UZTOK.

No se han realizado estudios de interacción en humanos. En los análisis de farmacocinética poblacional de los estudios de fase 3, se exploró el efecto de los medicamentos concomitantes utilizados con mayor frecuencia en pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de Ustekinumab. No hubo indicios de interacción con estos medicamentos administrados de forma concomitante. La base para este análisis fue que al menos 100 pacientes (> 5 % de la población estudiada) fueron tratados concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90 % del período de estudio. La farmacocinética de Ustekinumab no se vio afectada por el uso concomitante de MTX, AINE, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica.

Poblaciones Especiales:***Ancianos (≥ 65 años)***

No se observaron diferencias generales en la eficacia o seguridad en pacientes de 65 años o más que recibieron Ustekinumab en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes de 65 años o más no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población anciana en general, se debe tener precaución al tratar a los ancianos.

Fertilidad, embarazo y lactancia***Mujeres en edad fértil***

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de Ustekinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de UZTOK en el embarazo.

Amamantamiento

La información limitada de la literatura publicada sugiere que Ustekinumab se excreta en la leche materna humana en cantidades muy pequeñas. No se sabe si Ustekinumab se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido al potencial de reacciones adversas de Ustekinumab en lactantes, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia durante el tratamiento de UZTOK y hasta 15 semanas después del tratamiento o interrumpir/abstenerse del tratamiento de UZTOK teniendo en cuenta el beneficio de lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia de UZTOK para la mujer.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de Ustekinumab sobre la fertilidad humana (ver sección 5.3).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de UZTOK sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

UZTOK está diseñado para usarse bajo la guía y supervisión de médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de afecciones para las cuales UZTOK está indicado.

Psoriasis en placas

La posología recomendada de UZTOK es una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 45 mg 4 semanas después y luego cada 12 semanas.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta hasta las 28 semanas de tratamiento.

Pacientes con peso corporal > 100 kg

Para pacientes con un peso corporal > 100 kg, la dosis inicial es de 90 mg administrados por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg 4 semanas más tarde y luego cada 12 semanas.

En estos pacientes, también se demostró que 45 mg son eficaces. Sin embargo, 90 mg dieron como resultado una mayor eficacia (Tabla 4).

Artritis psoriásica (APs)

La posología recomendada de UZTOK es una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 45 mg 4 semanas después y luego cada 12 semanas. Alternativamente, se pueden usar 90 mg en pacientes con un peso corporal > 100 kg.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta hasta las 28 semanas de tratamiento.

Ancianos (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de UZTOK en niños con psoriasis menores de 6 años o en niños con artritis psoriásica menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de los 6 años)

La dosis recomendada de UZTOK según el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). UZTOK debe administrarse en las Semanas 0 y 4, y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

Tabla 1 Dosis recomendada de UZTOK para psoriasis pediátrica

Peso corporal en el momento de la dosificación	Dosis Recomendada
< 60 kg	-
≥ 60 kg a ≤ 100 kg	45 miligramos
> 100 kg	90 miligramos

No existe una forma de dosificación para UZTOK que permita la dosificación basada en el peso para pacientes pediátricos de menos de 60 kg.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta hasta las 28 semanas de tratamiento.

Método de administración

Las jeringas precargadas de 45 mg y 90 mg de UZTOK son solo para inyección subcutánea. Si es posible, las áreas de la piel que muestren psoriasis deben evitarse como sitios de inyección.

Después de una capacitación adecuada en la técnica de inyección subcutánea, los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar UZTOK si un médico determina que es apropiado. Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes. Se debe indicar a los pacientes o a sus cuidadores que se inyecten la cantidad prescrita de UZTOK de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en el prospecto. En el prospecto se dan instrucciones detalladas para la administración. Para más instrucciones de preparación y precauciones especiales de manipulación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.1.16.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”.

Asimismo, la Sala aclara que las indicaciones para el principio activo Ustekinumab son las siguientes:

Indicaciones:

En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.

En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.1 del producto UZTOK se considera que:

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

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

3.2.7 POSTEO® 250 µg/mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20264281
Radicado : 20231256123 / 20241299082
Fecha : 19/11/2024
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.

Composición: Cada pluma precargada con 2,4 ml contiene 600 microgramos de teriparatida (correspondientes a 250 microgramos por ml).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con alto riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera.

Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024015555 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 numeral 3.2.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 de 06/11/2024, allegado mediante radicado No. 20241299082
- Información para prescribir versión 02 de 02/10/2024 allegada mediante radicado No. 20241299082

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024015555 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 numeral 3.2.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica, asimismo, el inserto versión 01 de 06/11/2024 y la información para prescribir versión 02 de 02/10/2024 allegada mediante Radicado No. 20241299082 para el producto Posteo® 250 µg/mL solución inyectable (Cada pluma precargada con 2,4 ml contiene 600 microgramos de teriparatida) en las indicaciones terapéuticas de *“Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con alto riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera y tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura”*.

La Sala encuentra que el interesado da respuesta a los requerimientos y por tanto recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada pluma precargada con 2,4 ml contiene 600 microgramos de teriparatida (correspondientes a 250 microgramos por ml).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con alto riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera.

Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Teriparatida o a cualquiera de sus excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad han incluido angioedema y anafilaxia.

Precauciones y advertencias:

Osteosarcoma:

Se observó un aumento en la incidencia de osteosarcoma (un tumor óseo maligno) en ratas macho y hembra tratadas con Teriparatida. Se han notificado casos de osteosarcoma en pacientes tratados con Teriparatida en la fase de poscomercialización; sin embargo, no se ha observado un aumento del riesgo de osteosarcoma en estudios observacionales en humanos. Existen datos limitados que evalúan el riesgo de osteosarcoma más allá de los 2 años de uso de Teriparatida.

Evite el uso de Teriparatida en pacientes con (estos pacientes tienen un mayor riesgo inicial de osteosarcoma):

- Epífisis abiertas (pacientes pediátricos y adultos jóvenes) (Teriparatida no está aprobado en pacientes pediátricos)
- Enfermedades metabólicas óseas distintas de la osteoporosis, incluida la enfermedad ósea de Paget.
- Metástasis óseas o antecedentes de neoplasias óseas.
- Radioterapia previa de haz externo o de implante que involucre el esqueleto.
- Trastornos hereditarios que predisponen al osteosarcoma.

Hipercalcemia y calcificación cutánea

- Hipercalcemia: Teriparatida no se ha estudiado en pacientes con hipercalcemia preexistente. Teriparatida puede causar hipercalcemia y puede exacerbar la hipercalcemia en pacientes con hipercalcemia preexistente. Evite Teriparatida en pacientes que se sabe que tienen un trastorno hipercalcémico subyacente, como hiperparatiroidismo primario.
- Riesgo de calcificación cutánea, incluida la calcifilaxis: Se han reportado informes graves de calcifilaxis y empeoramiento de la calcificación cutánea previamente estable en el entorno poscomercialización en pacientes que se administran Teriparatida. Los factores de riesgo para el desarrollo de la calcifilaxis incluyen la enfermedad autoinmune subyacente, la insuficiencia renal y el uso simultáneo de warfarina o corticosteroides sistémicos. Suspender Teriparatida en pacientes que desarrollen calcifilaxis o empeoramiento de la calcificación cutánea previamente estable.

Riesgo de urolitiasis:

En los estudios clínicos, la frecuencia de urolitiasis fue similar en los pacientes tratados con Teriparatida y en los tratados con placebo. Sin embargo, Teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Si los pacientes tratados con Teriparatida tienen una hipercalcemia preexistente o una urolitiasis activa sospechada o conocida, considere la posibilidad de medir la excreción urinaria de calcio. Considerar los riesgos y beneficios del uso en pacientes con urolitiasis activa o reciente debido al potencial de exacerbar esta condición.

Hipotensión ortostática:

Teriparatida se debe Administrar inicialmente en circunstancias en las que el paciente pueda sentarse o acostarse si se presentan síntomas de hipotensión ortostática. En estudios de farmacología clínica a corto plazo de Teriparatida en voluntarios sanos, se observaron episodios transitorios de hipotensión ortostática sintomática en el 5% de los voluntarios. Por lo general, estos eventos comenzaron dentro de las 4 horas posteriores a la administración y se resolvieron (sin tratamiento) en unos pocos minutos a unas pocas horas. Cuando ocurrió hipotensión ortostática transitoria, ocurrió dentro de las primeras dosis, se alivió colocando a la persona en una posición reclinada y no impidió la continuación del tratamiento.

Riesgo de toxicidad por digoxina:

La hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a la toxicidad de los digitálicos porque Teriparatida aumenta transitoriamente el calcio sérico. Considere la posible aparición de signos y síntomas de toxicidad digitálica cuando Teriparatida se utiliza en pacientes que reciben digoxina

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene manitol

Este medicamento contiene menos esencialmente "exento de sodio"

Reacciones adversas:***Experiencia en estudios clínicos***

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal y mujeres posmenopáusicas con Osteoporosis:

La seguridad de Teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres posmenopáusicas se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 1382 pacientes (21% hombres, 79% mujeres) de 28 a 86 años (media de 67 años).

La duración media de los estudios fue de 11 meses para hombres y 19 meses para mujeres, con 691 pacientes expuestos a Teriparatida y 691 pacientes a placebo. Todos los pacientes recibieron 1000 mg de calcio más al menos 400 UI de suplementos de vitamina D por día.

La incidencia de mortalidad por todas las causas fue del 1% en el grupo de Teriparatida y del 1% en el grupo de placebo. La incidencia de eventos adversos graves fue del 16% en el grupo de Teriparatida y del 19% en el grupo de placebo. La interrupción temprana debido a eventos adversos ocurrió en el 7% en el grupo de Teriparatida y en el 6% en el grupo de placebo.

La Tabla 1 enumera los eventos adversos de estos dos estudios que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Teriparatida y con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1: Porcentaje de pacientes con eventos adversos reportados por al menos el 2% de los pacientes tratados con Teriparatida y en más pacientes tratados con placebo de los dos estudios principales de osteoporosis en mujeres y hombres. Los eventos adversos se muestran sin atribución de causalidad.

	TERIPARATIDA N=691	PLACEBO N=691
CLASIFICACION DE LOS EVENTOS	(%)	(%)
El cuerpo en su conjunto		
Dolor	21.3	20.5
Cefalea	7.5	7.4
Astenia	8.7	6.8
Dolor de cuello	3.0	2.7
Cardiovascular		
Hipertensión	7.1	6.8
Angina de pecho	2.5	1.6
Síncope	2.6	1.4
Sistema Digestivo		
Nauseas	8.5	6.7
Estreñimiento	5.4	4.5
Diarrea	5.1	4.6
Dispepsia	5.2	4.1
Vómitos	3.0	2.3
Trastorno gastrointestinal	2.3	2.0
Trastorno de los dientes	2.0	1.3
Osteomuscular		
Artralgia	10.1	8.4
Calambres en las piernas	2.6	1.3
Sistema nervioso central		
Mareo	8.0	5.4
Depresión	4.1	2.7
Insomnio	4.3	3.6
Vértigo	3.8	2.7
Sistema respiratorio		
Rinitis	9.6	8.8
Aumento de la tos	6.4	5.5
Faringitis	5.5	4.8
Disnea	3.6	2.6
Neumonía	3.9	3.3
Piel y extremidades		
Erupción	4.9	4.5
Sudoración	2.2	1.7

Resultados de laboratorio

Calcio sérico - Teriparatida aumentó transitoriamente el calcio sérico, con un efecto máximo observado aproximadamente entre 4 y 6 horas después de la dosis. El calcio sérico medido al menos 16 horas después de la dosis no fue diferente de los niveles previos al tratamiento. En los estudios clínicos, la frecuencia de al menos 1 episodio de

hipercalcemia transitoria en las 4 a 6 horas posteriores a la administración de Teriparatida fue del 11% de las mujeres y del 6% de los hombres tratados con Teriparatida en comparación con el 2% de las mujeres y el 0% de los hombres tratados con placebo. El porcentaje de pacientes tratados con TERIPARATIDA cuya hipercalcemia transitoria se verificó en mediciones consecutivas fue del 3% de las mujeres y del 1% de los hombres.

Calcio urinario - TERIPARATIDA aumentó la excreción urinaria de calcio, pero la frecuencia de hipercalciuria en los estudios clínicos fue similar en los pacientes tratados con TERIPARATIDA y con placebo.

Ácido úrico sérico - TERIPARATIDA aumentó las concentraciones de ácido úrico sérico. En los estudios clínicos, el 3% de los pacientes tratados con TERIPARATIDA presentaron concentraciones de ácido úrico en suero por encima del límite superior de la normalidad, en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no dio lugar a un aumento de la gota, la artralgia o la urolitiasis.

Función renal:

No se observaron efectos renales adversos clínicamente importantes en los estudios clínicos. Las evaluaciones incluyeron aclaramiento de creatinina; mediciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina y electrolitos en suero; densidad y Ph específicos de la orina; y examen del sedimento de orina.

Hombres y mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides

La seguridad de Teriparatida en el tratamiento de hombres y mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo de 428 pacientes (19% hombres, 81% mujeres) de 22 a 89 años (media 57 años) tratados con ≥ 5 mg por día de prednisona o equivalente durante un mínimo de 3 meses [consulte Estudios clínicos (15.3)]. La duración del estudio fue de 18 meses con 214 pacientes expuestos a Teriparatida y 214 pacientes expuestos a un bisfosfonato oral diario (control activo). Todos los pacientes recibieron 1000 mg de calcio más 800 UI de suplementos de vitamina D por día.

No hubo un aumento de la mortalidad en el grupo de Teriparatida en comparación con el grupo de control activo. La incidencia de eventos adversos graves fue del 21% en los pacientes de TERIPARATIDA y del 18% en los pacientes de control activo, e incluyó neumonía (3% de TERIPARATIDA, 1% de control activo). La interrupción temprana debido a eventos adversos ocurrió en el 15% de los pacientes de Teriparatida y el 12% de los pacientes de control activo, e incluyó mareos (2% de Teriparatida, 0% de control activo).

Los eventos adversos notificados con una mayor incidencia en el grupo de Teriparatida y con al menos un 2% de diferencia en los pacientes tratados con Teriparatida en comparación con los pacientes tratados con el control activo fueron: náuseas (14%, 7%), gastritis (7%, 3%), neumonía (6%, 3%), disnea (6%, 3%), insomnio (5%, 1%), ansiedad (4%, 1%) y herpes zóster (3%, 1%), respectivamente.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todos los péptidos, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del estudio. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un estudio puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del estudio, la manipulación de la muestra, el momento de la obtención de la muestra, los medicamentos simultáneos y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de Teriparatida puede ser engañosa.

En el estudio clínico de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se detectaron anticuerpos de reacción cruzada con Teriparatida en el 3% de las mujeres (15/541) que recibieron TERIPARATIDA. Por lo general, los anticuerpos se detectaron por primera vez tras 12 meses de tratamiento y disminuyeron tras la retirada de la terapia. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad entre estos pacientes. La formación de anticuerpos no pareció tener efectos sobre el calcio sérico o sobre la respuesta de la densidad mineral ósea (DMO).

Experiencia posterior a la comercialización

Reacciones adversas de informes espontáneos posteriores a la comercialización.

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

- Rara vez se han reportado casos de tumor óseo y osteosarcoma en el período posterior la comercialización.
- Se ha informado hipercalcemia superior a 13 mg / dL con el uso de Teriparatida.
- Los eventos adversos informados desde la introducción en el mercado que estuvieron temporalmente relacionados con la terapia con Teriparatida incluyen los siguientes:
- Reacciones alérgicas: reacciones anafilácticas, hipersensibilidad a medicamentos, angioedema, urticaria
- Pruebas: hiperuricemia
- Sistema respiratorio: disnea aguda, dolor de pecho
- Osteomuscular: espasmos musculares de la pierna o la espalda

Otros: reacciones en el lugar de la inyección que incluyen dolor, hinchazón y hematomas; edema orofacial

Reacciones adversas de estudios observacionales para evaluar la incidencia de osteosarcoma: Se diseñaron dos estudios de vigilancia de seguridad del osteosarcoma (estudios de base de datos basados en reclamaciones de EE. UU.) para obtener datos sobre la tasa de incidencia de osteosarcoma entre los pacientes tratados con Teriparatida.

En estos dos estudios, se identificaron tres y cero casos de osteosarcoma entre 379.283 y 153.316 usuarios de Teriparatida, respectivamente. Los resultados del estudio sugieren un riesgo similar de osteosarcoma entre los usuarios de Teriparatida y sus comparadores. Sin embargo, la interpretación de los resultados del estudio requiere precaución debido a las limitaciones de las fuentes de datos que no permiten la medición y el control completos de los factores de confusión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas, eventos adversos, fallas terapéuticas o cualquier problema asociado a los medicamentos al Programa Nacional de Farmacovigilancia, o al laboratorio a través del correo electrónico: farmacovigilancia@pharmetiquelabs.com o en la página web: <https://farmacovigilancia.lasante.com.co>

Sobredosis:

Signos y síntomas

Teriparatida se ha administrado en dosis únicas de hasta 100 microgramos y en dosis repetidas de hasta 60 microgramos/día durante 6 semanas. Los efectos que se pueden producir en caso de sobredosis incluyen hipercalcemia tardía y riesgo de hipotensión ortostática. También se pueden producir náuseas, vómitos, mareos y cefaleas. Experiencia en sobredosis basada en las notificaciones espontáneas después de la comercialización.

En las notificaciones espontáneas después de la comercialización se han producido casos en los que por error se administró la totalidad del contenido de la pluma de teriparatida como única dosis (hasta 800 µg). Se notificaron efectos transitorios, que incluyen náuseas, debilidad/letargo e hipotensión. En algunos casos, no se han producido reacciones adversas como resultado de la sobredosis. No se ha notificado ningún desenlace fatal asociado con la sobredosis.

Tratamiento de la sobredosis

No existe un antídoto específico para FORSTEO. Si se sospecha de una sobredosis, el tratamiento debe incluir la suspensión transitoria de FORSTEO, monitorización del calcio sérico y la instauración de medidas de soporte adecuadas, como la hidratación.

Interacciones:

Digoxina:

Los informes de casos esporádicos han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a la toxicidad por digitálicos. Teriparatida puede aumentar transitoriamente el calcio sérico. Considere la posible aparición de signos y síntomas de toxicidad digitálica cuando Teriparatida se utiliza en pacientes que reciben digoxina.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Teriparatida. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Teriparatida.

Embarazo

El uso de Teriparatida está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

El uso de Teriparatida está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si teriparatida se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los estudios realizados en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción. No se ha estudiado el efecto de teriparatida sobre el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial e humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de TERIPARATIDA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareo transitorio. Estos pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

Vía de administración: Vía subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de 20 mcg administrados por vía subcutánea una vez al día.

Indique a los pacientes que tomen suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta dietética diaria es inadecuada.

Instrucciones de administración

1. Administrar Teriparatida como inyección subcutánea en el muslo o en la región abdominal.
2. Teriparatida no está aprobado para uso intravenoso o intramuscular.
3. Teriparatida se debe administrar inicialmente en circunstancias en las que el paciente pueda sentarse o acostarse si se presentan síntomas de hipotensión ortostática.
4. Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración (Teriparatida es un líquido transparente e incoloro). No lo use si aparecen partículas sólidas o si la solución está turbia o coloreada.
5. Los pacientes y / o cuidadores que administran Teriparatida deben recibir la capacitación e instrucción adecuadas sobre el uso adecuado del dispositivo de administración precargado (pluma) de Teriparatida por parte de un profesional de la salud calificado.

Duración recomendada del tratamiento:

El uso de Teriparatida durante más de 2 años durante la vida de un paciente solo debe considerarse si el paciente mantiene (o ha vuelto a tener) un alto riesgo de fractura.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto versión 01 de 06/11/2024 y la información para prescribir versión 02 de 02/10/2024 allegados mediante Radicado No. 20241299082.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.1 del producto Posteo se considera que:

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

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

3.2.8 ITUXREDI® 10 mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20264678
Radicado : 20231260076 / 20241318832
Fecha : 09/12/2024
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES S.A.

Composición: Cada vial de 10 mL contiene 100 mg de Rituximab (10 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión.

Indicaciones:

Linfoma no hodgkiniano:

Rituximab I.V. está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia.
- pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción.
- pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfática crónica:

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Artritis reumatoidea:

Rituximab I.V. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se ha demostrado que Rituximab I.V. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Pénfigo vulgar:

Rituximab I.V. está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con pénfigo vulgar moderado a severo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024018749 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 numeral 3.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión V04 Nov 2024, allegado mediante radicado No. 20241318832
- Información para prescribir versión V04 Nov 2024 allegada mediante radicado No. 20241318832

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231260076 / 20241318832 se presenta respuesta al Auto No. 2024018749 emitido con base en concepto del Acta No. 19 de 2024 numeral 3.1.3 SEMNNIMB para el principio activo Rituximab solución concentrada para infusión (Ituxredi® 10 mg/mL), en la que se recomendó solicitar al interesado ajustar las indicaciones aprobadas a la fecha para el principio activo acorde a lo conceptuado en Acta No. 24 de 2024 numeral 3.4.2.3. para el medicamento de referencia, por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

Composición: Cada vial de 10 mL contiene 100 mg de Rituximab (10 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones:

Linfoma no hodgkiniano:

Rituximab I.V. está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia.
- pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción.
- pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfática crónica:

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Artritis reumatoidea:

Rituximab I.V. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se ha demostrado que Rituximab I.V. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Pénfigo vulgar:

Rituximab I.V. está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con pénfigo vulgar moderado a severo.

Contraindicaciones:

- **Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica**
 - Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
 - Infecciones graves y activas
 - Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- **Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide y vasculitis asociadas a ANCA (VAA).**
 - Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
 - Infecciones graves, activas.
 - Pacientes en un estado inmunocomprometido grave
 - Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones relacionadas con la infusión/administración:

Rituximab se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

- Reacciones relacionadas con la infusión de rituximab I.V.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de rituximab I.V., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir

reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/l$.

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes.

Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a rituximab I.V.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico.

Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de rituximab y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

Rituximab interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de rituximab I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con rituximab I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de rituximab se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de rituximab I.V. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab I.V. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque rituximab en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9/l$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. Rituximab I.V. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con rituximab. Cuando rituximab se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con rituximab en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con rituximab I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia

citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con rituximab, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de rituximab en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con rituximab I.V.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con rituximab I.V. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con rituximab I.V.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA. No se han establecido la eficacia ni la seguridad de rituximab I.V. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Rituximab I.V. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de rituximab I.V. que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de rituximab I.V. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico I.V., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá rituximab I.V. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con VAA fueron coherentes con las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos y en el marco de la poscomercialización.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes.

Durante la administración de rituximab I.V. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la infusión de rituximab I.V. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión I.V. de rituximab.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab I.V. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de rituximab y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con rituximab I.V. Rituximab I.V. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar rituximab I.V. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con rituximab I.V. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B:

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que recibían rituximab I.V. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con rituximab I.V. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con rituximab, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar rituximab I.V. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con

enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con rituximab I.V. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con rituximab I.V., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con rituximab I.V. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con rituximab I.V. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal y aplicar las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con rituximab I.V. La vacunación tiene que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de rituximab I.V.

En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con rituximab I.V. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y a neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de rituximab I.V. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con rituximab I.V., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de rituximab I.V.

En la experiencia global del tratamiento repetido con rituximab I.V. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato

No se recomienda administrar rituximab I.V. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de rituximab sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas, si bien la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable tal efecto.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematooncología

Formulación intravenosa

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con rituximab I.V. en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA se enumeran, dentro de cada grupo de frecuencia, por orden decreciente de gravedad. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Rituximab I.V. en monoterapia y en la terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla siguiente se basan en los datos de estudios con un solo grupo que incluyeron a 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente rituximab en monoterapia como tratamiento o retratamiento del LNH. La tabla también contiene RA basadas en datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron rituximab como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con rituximab I.V.

Tabla 1 Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o linfoma folicular que habían recibido rituximab I.V. en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 671) en estudios clínicos

Clases de órganos y sistemas	Muy frecuente ($>10\%$)	Frecuente ($>1\% - <10\%$)	Poco frecuente ($>0,1\% - <1\%$)
Infecciones e Infestaciones	Infecciones, bacterianas, infecciones víricas	Septicemia, neumonía ⁺ , infección febril, herpes zoster ⁺ , infección respiratoria ⁺ , infecciones micóticas, infecciones de causa desconocida	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia	Anemia, trombocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía.
Trastornos del sistema inmunitario	Angioedema	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, disminución del peso, edema	

Clases de órganos y sistemas	Muy frecuente (>10%)	Frecuente (>1% - <10%)	Poco frecuente (>0,1% - <1%)
		periférico, edema facial, LDH elevada, hipocalcemia.	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	Disgeusia
Trastornos oculares		Trastornos de la lagrimación, conjuntivitis.	
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos, otalgia	
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio ⁺ , arritmia, fibrilación auricular ⁺ , taquicardia, trastorno cardíaco ⁺	Insuficiencia ventricular izquierda ⁺ , taquicardia supraventricular ⁺ , taquicardia ventricular ⁺ , angina de pecho ⁺ , isquemia miocárdica ⁺ , bradicardia.
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis.	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta.	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Prurito, exantema	Urticaria, alopecia ⁺ , sudación, sudores nocturnos.	
Trastornos musculoesqueléticos		Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de	

Clases de órganos y sistemas	Muy frecuente (>10%)	Frecuente (>1% - <10%)	Poco frecuente (>0,1% - <1%)
y del tejido conjuntivo		espalda, dolor de cuello, dolor.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea.	Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndromeseudogripal.	Dolor en el lugar de la infusión.
Exploraciones complementarias	Disminución de la concentración de IgG.		

La frecuencia de cada termino se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con <<+>>, en los que el recuento se basó sólo en las reacciones graves (grado >3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia en el LNH y la LLC

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de rituximab I.V. obtenidos en ensayos clínicos comparativos que se produjeron además de las observadas en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: de 202 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) tratados con R-CHOP, así como de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y de 397 pacientes con LLC sin tratamiento previo y 274 con LLC recidivante o resistente al tratamiento que recibieron rituximab I.V. en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC).

Tabla 2 Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra el LDLBG (n = 202), R-CHOP contra el linfoma folicular (n = 234), R-CVP contra el linfoma folicular (n = 162) o R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo (n = 397) o LLC recidivante o resistente al tratamiento (n = 274)

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (>10%)	Frecuente (>1% - <10%)
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Neutropenia [#] , neutropenia febril, trombocitopenia	Pancitopenia, granulocitopenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Trastorno cutáneo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, tiritona

*Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en un régimen de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.

El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definidas en ensayos clínicos como de grado >3 según los criterios comunes de toxicidad del NCI.

Sólo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.

[#]Instauración prolongada o retardada de la neutropenia después de conducir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Los términos siguientes se han notificado como eventos adversos, aunque con una incidencia similar (diferencia entre los grupos <2%) o menor en los grupos de rituximab I.V. que en los grupos de referencia: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, sobreinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensitivo, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndromeseudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro de la salud física general, caída, fracaso multiorgánico, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

El perfil de seguridad de rituximab I.V. en combinación con otras quimioterapias (por ejemplo, MCP, CHVP-IFN) es comparable al descrito para la combinación de rituximab y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación intravenosa

Reacciones relacionadas con la administración:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

En más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacciones relacionadas con la infusión, que se observaron predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de rituximab I.V. se han dado casos de hipotensión arterial, fiebre, escalofríos moderados e intensos, urticaria, broncoespasmo, sensación de hinchazón de la lengua o la garganta (angioedema), náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el lugar de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con rituximab en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue <1%. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Formulación intravenosa

Tratamiento de combinación con una infusión 90 minutos (R-CVP en el LNH folicular; R-CHOP en el DLBCL)

En un estudio (U4391g) realizado para caracterizar la seguridad de las infusiones de 90 minutos de rituximab I.V. en pacientes que toleraron bien la primera infusión convencional de rituximab I.V., la incidencia de RRI de grado 3-4 el día de la infusión de rituximab I.V. de 90 minutos del ciclo 2 o el día siguiente fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95%: 0,3-2,8%). La incidencia de RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la

infusión de 90 minutos fue del 2,8% (IC 95%: 1,3-5,0%). No se observaron RRI agudas mortales.

Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Rituximab I.V. indujo la depleción de los linfocitos B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció a una disminución de las inmunoglobulinas séricas sólo en una minoría de pacientes. El 30,3% de 356 pacientes presentaron infecciones bacterianas, víricas, micóticas y de causa desconocida, independientemente de la evaluación causal. En el 3,9% de los pacientes se registraron eventos infecciosos graves (de grado 3 o 4).

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Durante el tratamiento con rituximab I.V. se observó una mayor frecuencia de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 y 4. No se observó toxicidad acumulada en lo que respecta a las infecciones notificadas durante el periodo de mantenimiento de 2 años.

Los datos de los ensayos clínicos incluyeron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva mortal, en pacientes con LNH, que tuvieron lugar después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

No se ha observado un aumento de la frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, que se registraron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 16,4% de los que recibieron CVP. Se notificaron infecciones graves en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 4,4% de los que recibieron CVP. No se notificó ninguna infección potencialmente mortal en este estudio.

En el estudio de R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2-4 fue del 45,5% en el grupo de R-CHOP y del 42,3% en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2-4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5% frente al 2,6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de grado 2-4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo de CHOP (1,5%). La proporción de pacientes con infecciones o neutropenia febril de grado 2-4 fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 y 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2% en el grupo de R-FC y del 0% en el grupo de FC.

Eventos hemáticos

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se notificaron casos de neutropenia grave (grado 3-4) en el 4,2% de los pacientes; de anemia grave, en el 1,1%, y de trombocitopenia grave, en el 1,7%.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

En comparación con el grupo de observación, en el grupo de rituximab I.V. se encontró una mayor incidencia de leucopenia de grado 3 y 4 (2% y 5%, respectivamente) y de neutropenia de grado 3 y 4 (4% y 10%, respectivamente). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue baja (1% en el grupo de observación y <1% en el grupo de rituximab I.V.). En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos sobre la recuperación de los linfocitos B después del tratamiento de inducción con rituximab I.V. transcurrieron 12 o más meses hasta que se normalizaron las cifras de linfocitos B.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

Durante el tratamiento en los estudios de rituximab I.V. en asociación con quimioterapia, se registró generalmente mayor incidencia de leucopenia de grado 3-4 (R-CHOP 88% frente a CHOP 79%; R-FC 23% frente a FC 12%) y de neutropenia (R-CVP 24% frente a CVP 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%; R-FC 30% frente a FC 19% en pacientes con LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció a una incidencia más alta de infecciones e infestaciones en comparación con los que recibieron sólo quimioterapia. En estudios de la LLC no tratada previamente y la LLC recidivante o resistente al tratamiento se ha observado que en algunos casos la neutropenia fue prolongada o se manifestó tardíamente después del tratamiento en el grupo de rituximab I.V. más FC.

No se observaron diferencias importantes entre los grupos por lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 y 4. En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC frente al 7% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 7% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 10% en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 12% de los pacientes tratados con R-FC frente al 13% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 11% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 9% en el grupo de FC.

Eventos cardiovasculares

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se registraron eventos cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron la hipotensión y la hipertensión arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una infusión de rituximab I.V.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años.

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Se registraron eventos cardíacos como eventos adversos graves en <1% de los pacientes del grupo de observación y en el 3% de los pacientes tratados con rituximab I.V.: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (<1%), isquemia miocárdica (<1%).

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular— fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una infusión de rituximab I.V. o se asociaron a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 3%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 4%; FC: 4%).

Concentraciones de IgG

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Después del tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) (<7 g/l) tanto en el grupo de observación como en el grupo de rituximab a I.V. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después hasta valores por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con rituximab I.V. se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de rituximab I.V. durante todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

Eventos nerviosos

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

Durante el periodo de tratamiento, el 2% de los pacientes del grupo de R-CHOP, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos en el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de otros episodios tromboembólicos. En cambio, el 1,5% de los pacientes del grupo de CHOP sufrieron episodios cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 4%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 3%; FC: 3%).

Subpoblaciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Pacientes ancianos (≥65 años):

La incidencia de RA de cualquier grado y de RA de grado 3-4 fue similar en los ancianos (≥ 65 años) y en pacientes más jóvenes (88,3% frente al 92,0% para las RA de cualquier grado y 16,0% frente al 18,1% para las RA de grado 3 y 4).

Tratamiento de combinación

Pacientes ancianos (≥ 65 años):

En los pacientes con LLC no tratada anteriormente o con LLC recidivante o resistente al tratamiento, la incidencia de eventos adversos de la sangre y el sistema linfático de grado 3 y 4 fue mayor en los ancianos (> 65 años) que en pacientes más jóvenes.

Pacientes con gran masa tumoral:

La incidencia de RA de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con gran masa tumoral que en los pacientes sin una gran masa tumoral (25,6% frente al 15,4%). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en los pacientes con gran masa tumoral y 89,2% en los pacientes sin gran masa tumoral).

Retratamiento con monoterapia:

El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier grado o RA de grado 3 y 4 después del retratamiento con más ciclos de rituximab fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0% frente al 89,7% para las RA de cualquier grado y 13,3% frente al 14,8% para las RA de grado 3 y 4).

Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

Formulación intravenosa

A continuación, se resume el perfil de seguridad de rituximab I.V. en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave. En la población total expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años, lo que equivale a una exposición global de 7.198 años-paciente; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la tabla 3 se basan en los datos de los periodos comparativos con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos de la AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron rituximab I.V. difirieron entre los diversos estudios: desde pacientes con AR activa precoz que no habían recibido tratamiento con metotrexato (MTX), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), hasta pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-RI).

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de rituximab I.V., con una diferencia de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). En la tabla 3 se enumeran las RA con una incidencia $\geq 2\%$, con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$) frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3 Resumen de las RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide en el periodo de control de los ensayos clínicos.

Clases de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones infección urinaria.	Infección de las vías respiratorias altas,	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña de los pies.
Trastornos del sistema inmunitario/Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones relacionadas con la infusión*: hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia.
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, migraña, mareos, ciática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad.
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor en la región superior del abdomen.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis.

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia >2% en el grupo de rituximab en comparación con el placebo.

*Además, entre los eventos médicamente significativos notificados como infrecuentes asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

En la población total expuesta, el perfil de seguridad estaba en consonancia con el observado en el periodo comparativo de los ensayos clínicos, sin que se identificaran nuevas RA.

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamiento se asociaron a un perfil de RA similar al observado después de la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en los ciclos posteriores debido al descenso de las RRI, las reagudizaciones de la AR y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración de rituximab I.V. fueron las RRI. De los 3.095 pacientes tratados con rituximab I.V., 1.077 (35%) presentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, <1% (14 de 3.095) de los pacientes con AR que habían recibido una infusión de rituximab I.V., en cualquier dosis, sufrieron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC ni ningún fallecimiento por RRI en los estudios clínicos. La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

En 720 de 3.095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (es decir, náuseas, prurito, fiebre, urticaria o exantema, escalofríos moderados e intensos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a rituximab I.V. La premedicación con glucocorticoides por vía I.V. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos eventos.

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de rituximab I.V. de 120 minutos de duración en pacientes con AR, los pacientes con AR activa moderada o grave que no sufrieron ninguna RRI grave durante la primera infusión del estudio o las 24 horas siguientes a la misma podían recibir una infusión de rituximab I.V. de 120 minutos de duración. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes que anteriormente hubieran padecido alguna RRI grave relacionada con la infusión de un tratamiento biológico para la AR. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI estaban en consonancia con los observados históricamente. No se observaron RRI graves.

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente en los pacientes tratados con rituximab I.V. Las infecciones fueron de leves a moderadas predominantemente, y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron mortales. Además de las RA que se presentan en la tabla 3, entre los eventos clínicamente graves también se encuentra la neumonía, con una frecuencia del 1,9%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de tumores malignos tras la exposición a rituximab I.V. en los estudios clínicos en la AR (0,8 por 100 años-paciente) está dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y sexo.

Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA.***Formulación intravenosa***

En el estudio clínico 1 de la VAA, 99 pacientes fueron tratados con rituximab I.V. (375 mg/m², 1 vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides para inducir la remisión.

Todas las RA enumeradas en la tabla 4 fueron eventos adversos con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo tratado con rituximab I.V. Las RA de la tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia $\geq 1/10$).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes ($\geq 10\%$) en pacientes con VAA tratados con rituximab I.V. en el estudio clínico hasta el mes 6*

Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Infecciones e infestaciones Infecciones^a	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del sistema nerviosos		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgias	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Fatiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
ALT elevada	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1%)	11 (11,1%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Reacciones relacionadas con la infusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	10 (10,1%)	17 (17,3%)

*El diseño del estudio permitía el cambio de tratamiento o tratamiento según el criterio del médico, y 13 pacientes de cada grupo recibieron un segundo tratamiento durante el periodo de estudio de 6 meses.

Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
---------------------	---------------------	--------------------------

a Las infecciones más frecuentes en el grupo del rituximab fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zóster.

b Los términos notificados más frecuentemente en el grupo de rituximab fueron el síndrome de liberación de citosinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el estudio clínico de la GPA y la PAM se definieron como cualquier evento adverso que tuviera lugar, en la población de análisis de la seguridad, en un plazo de 24 horas desde el inicio de una infusión y al que los investigadores consideraran relacionado con la infusión.

Se trató con rituximab I.V. a 99 pacientes; el 12% sufrieron al menos una RRI. Todas las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. Las RRI más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor. Rituximab I.V. se administró en combinación con glucocorticoides I.V., que quizá hayan reducido la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con rituximab I.V., la tasa global de infección fue aproximadamente de 210 por 100 años-paciente (IC 95%: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas, herpes zóster e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue aproximadamente de 25 por 100 años paciente.

La infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de rituximab fue la neumonía, con una frecuencia del 4%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con rituximab I.V. en el estudio clínico fue de 2,05 por 100 años-paciente. Considerando los índices de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece ser similar a las notificadas anteriormente en poblaciones con GPA y PAM.

Alteraciones analíticas

Formulación intravenosa

Pacientes con artritis reumatoide

En pacientes con AR tratados con rituximab I.V. se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad). Tras la disminución de la IgG o la IgM, no aumentó la tasa de infecciones en general o de infecciones graves.

Los episodios de neutropenia asociados al tratamiento con rituximab I.V., la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada, se observaron en ensayos

clínicos en pacientes con AR después del primer ciclo de tratamiento. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de rituximab I.V.

En los periodos comparativos con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con rituximab I.V. y el 0,27% (2/731) de los que recibieron el placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente después del primer ciclo de tratamiento, y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente después de múltiples ciclos, respectivamente. Así pues, la neutropenia puede considerarse una RA del primer ciclo exclusivamente. El momento de instauración de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció a un aumento observado de las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de rituximab I.V. después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con vasculitis asociada a ANCA

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con rituximab I.V. Al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo del rituximab I.V. con valores iniciales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de la ciclofosfamida. En los pacientes con cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa de infecciones en general ni de infecciones graves.

En el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, con doble enmascaramiento (doble ciego) de la ausencia de inferioridad del rituximab en la GPA y la PAM, el 24% de los pacientes del grupo del rituximab I.V. (ciclo único) y el 23% de los pacientes del grupo de la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTC.

En los pacientes tratados con rituximab I.V., la neutropenia no se asoció a un incremento observado de las infecciones graves. No se ha estudiado en ensayos clínicos el efecto de ciclos múltiples de rituximab I.V. en el desarrollo de neutropenia en pacientes con GPA y PAM.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con rituximab de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con rituximab I.V. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de rituximab.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de rituximab I.V. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquiméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con rituximab recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con rituximab I.V. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con rituximab de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con rituximab I.V. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de rituximab.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de rituximab I.V. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquiméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con rituximab recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con rituximab I.V. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

Poblaciones Especiales:

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de rituximab en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos (>65 años).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de rituximab sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas, si bien la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable tal efecto

Vía de administración: Infusión Intravenosa (I.V.).

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

Rituximab debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Premedicación y medicación profiláctica

Antes de cada administración de rituximab, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes con AR o VAA deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía I.V., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de rituximab I.V.

En los pacientes con LNH o LLC, también se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si rituximab no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ) en pacientes adultos con VAA durante y después del tratamiento con rituximab I.V. y después del mismo, según proceda, de acuerdo con las guías de práctica clínica locales.

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $>25 \times 10^9/l$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg I.V., poco antes de la administración de rituximab, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de rituximab. Cuando rituximab se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos.

Formulación intravenosa

La formulación I.V. de rituximab no debe administrarse por vía S.C.

Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

Velocidad de infusión de la formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa:

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 4,25 horas.

Infusiones intravenosas posteriores:

Las infusiones posteriores de rituximab I.V. pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 3,25 horas.

Dosis habitual

Linfoma no hodgkiniano de bajo grado o folicular

Formulación intravenosa

Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de rituximab I.V. como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Tratamiento de combinación por vía intravenosa

La dosis recomendada de rituximab I.V. (R I.V) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de: 8 ciclos de R I.V. CVP (21 días/ciclo);

8 ciclos de R I.V. MCP (28 días/ciclo);

8 ciclos de R I.V. (21 días/ciclo); 6 ciclos si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos;

6 ciclos de R I.V. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Rituximab I.V. debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2.

La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento

(hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $>5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a rituximab I.V. pueden recibir rituximab I.V. en una dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con rituximab I.V. en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total).

Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con rituximab I.V. en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, rituximab I.V. debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de rituximab I.V. es de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2.

La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $>5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Leucemia linfocítica crónica

Formulación intravenosa

La dosis recomendada de rituximab I.V. en combinación con quimioterapia en pacientes sin tratamiento previo y pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento es de 375 mg/m² de superficie corporal administrados el día 1 del primer ciclo de tratamiento, seguidos por 500 mg/m² de superficie corporal administrados el día 1 de cada ciclo posterior, durante 6 ciclos en total. La quimioterapia debe administrarse después de la infusión de rituximab I.V.

Artritis reumatoide (AR):

Formulación intravenosa solamente

Un ciclo de rituximab I.V. consta de 2 infusiones I.V. de 1.000 mg. La dosis recomendada de rituximab es de 1.000 mg en infusión I.V., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión I.V. de 1.000 mg.

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Infusiones alternativas posteriores de 120 minutos con la concentración de 4 mg/mL en un volumen de 250 mL:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o rituximab, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Formulación intravenosa solamente

Inducción de la remisión

La dosis recomendada de rituximab I.V. para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de 1.000 mg I.V. al día durante 1-3 días, en combinación con rituximab I.V., a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación, se administrará prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el tratamiento con rituximab I.V. y después del mismo.

Terapia de mantenimiento

Tras la inducción de la remisión con rituximab I.V., se iniciará la terapia de mantenimiento no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde la última infusión I.V. de rituximab.

Tras la inducción de la remisión con otros inmunodepresores habituales, la terapia de mantenimiento con rituximab I.V. debe iniciarse durante el periodo de 4 semanas que sigue a la remisión de la enfermedad.

Se administrarán dos infusiones I.V. de 500 mg de rituximab I.V. con un intervalo de dos semanas entre ellas, seguidas por una infusión I.V. de 500 mg en los meses 6, 12 y 18 y luego cada 6 meses en función de la evaluación clínica.

Pénfigo vulgar

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir la Tarjeta de Información para Paciente con cada perfusión.

La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de pénfigo vulgar es de 1000 mg administrada en forma de perfusión IV seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg en combinación con un ciclo gradual de glucocorticoides.

Terapia de mantenimiento

Se debe administrar en mantenimiento una perfusión de 500 mg IV en los meses 12 y 18 y después cada 6 meses si fuera necesario, basándose en la evaluación clínica.

Terapia de rescate

En el caso de una recaída durante el tratamiento con Rituximab, el paciente puede recibir 1000 mg de Rituximab IV. El médico debe considerar también reanudar o aumentar la dosis de glucocorticoides del paciente basándose en la evaluación clínica.

Debe transcurrir un periodo de 16 semanas entre las administraciones posteriores.

Condición de venta: con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión V04 Nov 2024 y la información para prescribir versión V04 Nov 2024 allegados mediante Radicado No. 20241318832.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.1 del producto Ituxredi se considera que:

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

los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.2.9 ABXEDA® E 25mg/mL

Expediente : 20265012
Radicado : 20231263592 / 20241282494
Fecha : 31/10/2024
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Composición: Cada mL de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

ABXEDA E está indicado en:

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:

- Agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- 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.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF).

En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024016228 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 numeral 3.2.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1, allegado mediante radicado No. 20231263592
- Información para prescribir versión 1 allegada mediante radicado No. 20231263592

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231263592 / 20241282494 el interesado da respuesta al Auto No. 2024016228 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 numeral 3.2.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario. La Sala recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada mL de concentrado 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

Bevacizumab agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Bevacizumab, 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

Bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Cáncer cervicouterino

Bevacizumab en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas.

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con ABXEDA E y todos los pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con ABXEDA E tienen un mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales).

La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI-vaginal y todos los pacientes con fístula GI-vaginal han tenido antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en la zona previamente irradiada es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando reciben tratamiento con bevacizumab. En pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de Grado 4 (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE] versión 3.0) se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ABXEDA E. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de ABXEDA E en pacientes con otro tipo de fístulas.

En aquellos casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ABXEDA E.

Complicaciones en la cicatrización

El bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. Se han notificado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anastomóticas, con un resultado mortal. No debe iniciarse el tratamiento durante al menos los 28 días posteriores a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de ABXEDA E en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse el tratamiento cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha notificado raramente fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta enfermedad suele ser secundaria a las complicaciones en la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula. Se debe interrumpir la administración de ABXEDA E en aquellos pacientes que desarrollen fascitis necrosante, y se debe iniciar rápidamente un tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E. No se dispone de información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al inicio del tratamiento.

Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante el tratamiento.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con ABXEDA E debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con ABXEDA E que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada.

Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). En los pacientes que desarrollan SERP, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con ABXEDA E. No se conoce la

seguridad de la reanudación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria de todos los grados (NCI-CTCAE v.3) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Se ha observado proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta en un 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolia arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron ABXEDA E en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que solo recibieron quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolia arterial, diabetes o sean mayores de 65 años, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con ABXEDA E. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Durante el tratamiento con bevacizumab, los pacientes pueden encontrarse en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolias pulmonares.

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos.

El tratamiento con ABXEDA E se debe interrumpir en pacientes con reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas de $\leq$ grado 3 requieren una monitorización rigurosa (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab presentan un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ABXEDA E en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 o 4 durante el tratamiento con ABXEDA E (NCI-CTCAE v.3)

Los pacientes con metástasis no tratadas del SNC fueron excluidos de forma rutinaria de los estudios clínicos con bevacizumab, en base a procedimientos diagnósticos por imagen o a signos y síntomas. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con ABXEDA E en casos de hemorragia intracraneal.

No se dispone de información acerca del perfil de seguridad del bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida ni en pacientes que han recibido una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia antes del inicio del tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con una dosis completa de warfarina concomitantemente con bevacizumab (NCI- CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden presentar riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (>2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con ABXEDA E.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con ABXEDA E, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con ABXEDA E a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como, por ejemplo, enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia en la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

En los pacientes del ensayo clínico AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina + bevacizumab en comparación con el grupo tratado solo con antraciclinas.

Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados solo con quimioterapia. Esto es concordante con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3).

Neutropenia e infecciones

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielosupresiva junto con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados solo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecán en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la perfusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra perfusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, debe interrumpirse la perfusión y se deben administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los que la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente ABXEDA E y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procedimientos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procedimientos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Uso intravítreo

La formulación de ABXEDA E no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han notificado casos individuales y brotes de reacciones adversas oculares graves tras el uso intravítreo fuera de indicación de ABXEDA E formulado en viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmítis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmítis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, presión

intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado la pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas, incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales, después de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias para mantener la fertilidad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico
- Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab probablemente sea dosis-dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que estas tenían una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10 % con respecto al grupo de control en las reacciones NCI-CTCAE de grado 1- 5 o al menos con una diferencia del 2 % en las reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5),
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales u observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

En ambas tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

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

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b,d} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales ^{d,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}

Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , Hemorragia ^{b,d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica ^{a,b} , Aneurismas y disecciones arteriales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

^aPara obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

^bLos términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^cBasado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

^dPara obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

^eLas fistulas recto-vaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría de fistula GI-vaginal.

^fObservado solo en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,c}

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^c
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venosa) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales ^{c,d} , Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5.

La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2 % de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron solo posteriormente a la comercialización; por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidas en la Tabla 2 en la columna titulada "Frecuencia no conocida".

^a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección "Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas".

^c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 "Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización".

^d Las fistulas recto-vaginales son las fistulas más frecuentes dentro de la categoría de fistula GI- vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Se ha asociado el uso de bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal. En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1 % en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3 % en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fistula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes; todos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2 %-1 % de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3 % en pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes de control; todos ellos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI- vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente irradiado (16,7 %) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente irradiado (3,6 %). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1 % frente al 0,8 % respectivamente. Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomía derivativa.

Fístulas no-GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4% de las pacientes del grupo de control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1$ % a < 1 %) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares).

También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Debido a que bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que, si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o

complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10 % (4/40) y el 20 % (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,1 % de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9 % de los pacientes en los grupos control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,8 % de las pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1 % del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1 % en los grupos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 14 % en los grupos control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes que recibían bevacizumab osciló entre el 0,4 % y el 17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2 % de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de grado 3 se produjo 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 hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y antagonistas del calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No hubo una correlación entre el riesgo de hipertensión asociado al bevacizumab y las características iniciales, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante de los pacientes.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas y, por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

En los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se ha notificado proteinuria en un intervalo del 0,7 % hasta el 54,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde proteinuria clínicamente asintomática, transitoria o indicios hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de grado 1 (NCI-CTCAE v.3).

Se registró proteinuria de grado 3 hasta en un 10,9 % de los pacientes tratados. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteína en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con bevacizumab fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 según los NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4 % hasta 6,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab, comparado con hasta un 4,5 % de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de grado 3-5 en hasta el 8,3%

de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p. ej., epistaxis).

Hemorragias asociadas al tumor

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos de fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM, excluidos los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3 % en pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con <1 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE, v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina, y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores, 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebrales experimentaron hemorragia del SNC (todas de

grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1 %) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2 %) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según los NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p. ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial

En los pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8 % en los grupos que incluyeron bevacizumab en comparación con hasta un 2,1 % en los grupos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con el 0,5 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo accidentes isquémicos transitorios) en hasta el 2,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con el 0,5 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta el 0,7 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evalúa bevacizumab en combinación con 5-fluoracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11 % de los pacientes (11/100) en comparación con el 5,8 % (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

Tromboembolismo venoso

La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones de tromboembolia venosa osciló del 2,8 % al 17,3 % entre los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2 % al 15,6 % en los grupos control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9 % en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó ICC de grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 3,5 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con hasta un 0,9 % en los grupos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier grado fueron similares entre el grupo de antraciclina + bevacizumab (6,2 %) y el de antraciclina + placebo (6,0 %).

Tras el tratamiento clínico apropiado, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMM.

En la mayoría de los ensayos clínicos con bevacizumab, se excluyeron pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association); por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa en la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión y Experiencia poscomercialización

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta el 5 % de los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En el ensayo NSABP C-08, de fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/ml y un valor negativo de β HCG para la prueba de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6 % de las pacientes del grupo de mFOLFOX-6 en comparación con un 39 % del grupo de mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2 % de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En los distintos ensayos clínicos, en pacientes tratados con bevacizumab, aparecieron anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2 % de diferencia en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5–1,9 veces el nivel basal), tanto con como sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs). Otras reacciones durante el tratamiento con bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤65 años. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥3 fue dos veces más alta en pacientes >65 años que en el grupo más joven (<65 años). En un ensayo de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa al menos un 5 % superior en el grupo de QT + BV para pacientes tratadas con bevacizumab ≥65 años en comparación con pacientes tratadas con bevacizumab <65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (>65 años) tratados con bevacizumab en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. En el estudio BO25041 de bevacizumab añadido a radioterapia (RT) postoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar del sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y distinto de rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con bevacizumab. ABXEDA E no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro) (ver también sección 4.4)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos (ver también sección 4.4 y <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión</i>)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver también sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8) Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) (rara)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib. Para más información de la proteinuria ver la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del tabique nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procedimientos dentales invasivos Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

* Si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional.

En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total) y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (AHMA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHMA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se ha observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes que recibieron tratamientos basados en platino o taxanos en el CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO- 2, en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la SLP y/o de la SG y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Sobredosis:

La dosis más alta ensayada en humanos (20 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas) se asoció con migraña grave en varios pacientes.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante (y hasta 6 meses tras finalizar) el tratamiento.

Embarazo

No hay datos de ensayos clínicos relativos al uso de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción incluyendo malformaciones. Dado que se sabe que las IgG atraviesan la placenta, se espera que bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo.

En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos. ABXEDA E está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño, se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina. Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo de control. En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

ABXEDA E debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de ABXEDA E es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino ABXEDA E se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de ABXEDA E en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de ABXEDA E es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de ABXEDA E y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos. La dosis recomendada de ABXEDA E cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con ABXEDA E en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de ABXEDA E es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de cérvix

ABXEDA E se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de ABXEDA E es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Condición de venta: venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”.

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

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

157

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

3.2.10 DEL-TD – (Diphtheria and Tetanus Vaccine (Adsorbed, Reduced Antigen(s) Content

Expediente : 20265432
Radicado : 20231267306 / 20241285904
Fecha : 05/11/2024
Interesado : LABORATORIOS DELTA S.A.S.

Composición:

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

Toxoide diftérico 2 Lf (≥ 2 IU)
Toxoide tetánico 8.8 Lf (≥ 20 IU)

Forma Farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Está indicada para la inmunización activa de niños a partir de 7 años de edad y adultos, contra el tétanos y la difteria.

Con el fin de evitar reacciones adversas a la proteína del toxoide diftérico en este grupo, la cantidad de toxoide se ha reducido considerablemente.

No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad sobre la administración concomitante de esta vacuna con otras vacunas autorizadas.

Puede administrarse al mismo tiempo que las vacunas contra el sarampión, la poliomielitis (OPV e IPV), la hepatitis B, la fiebre amarilla y la suplementación con vitamina A.

Después de un ciclo de inmunización primaria con (Vacuna contra difteria, tos ferina y tétano) o con (vacuna de tétano difteria), esta vacuna adsorbida para adultos puede utilizarse como refuerzo a intervalos de aproximadamente 10 años, pero con un intervalo mínimo de al menos un año entre las dosis.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024016711 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 numeral 3.2.5. SEMNNIMB, con el fin de

continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1, allegado mediante radicado No. 20241285904

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241285904 se solicita evaluación de la respuesta al Auto No. 2024016711 emitido mediante Acta No. 19 de 2024 numeral 3.2.5. SEMNNIMB el principio activo Toxoide tetánico y toxoide difterico en presentación solución inyectable (DEL-TD ®) Así mismo, solicita aprobación de inserto versión 1, allegado mediante Radicado No. 20241285904.

La Sala requirió al interesado que allegara: Estudios clínicos de inmunización primaria contra difteria y tétanos en los grupos etarios solicitados, incluyendo mujeres embarazadas con la vacuna DEL-TD

El interesado informa que *“Nos permitimos indicar que los grupos etarios solicitados son: Niños a partir de 7 años, adolescentes y adultos y el estudio clínico de inmunización primaria contra difteria y tétanos para estos grupos se envió en el radicado No 20231267306 de 13/10/2023.*

Allegamos de nuevo esa información. Queremos aclarar que no se dispone de estudios clínicos con mujeres embarazadas. Según nuestro PGR: 2.3 Información importante faltante: No se ha establecido la seguridad y eficacia en mujeres embarazadas ni en madres lactantes. Como medida de precaución, se debe evitar el uso de esta vacuna Difnodelt ® Vacuna contra la difteria y el tétanos (adsorbida, contenido reducido de antígeno(s)). durante el embarazo o la lactancia. Se desconoce si esta vacuna se excreta en la leche materna. Esta vacuna no ha sido evaluada para determinar su potencial carcinogénico o mutagénico, ni para determinar si afecta la fertilidad”.

Después de analizada la información allegada, la Sala considera que el interesado no da respuesta, ya que no allega estudios en primo vacunación ni en mujeres embarazadas que fue la petición de la misma, por lo que recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 TRIMBOW®

Expediente : 20151220
Radicado : 20231059740 / 20231324693 / 20241188618
Fecha : 26/07/2024

159

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

Composición:

Los principios activos son: Dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol dihidrato y glicopirronio.

Cada dosis medida (la dosis que sale de la válvula) contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio (en forma de 12,5 microgramos de bromuro de glicopirronio).

Forma farmacéutica: Aerosol y solución para inhalación

Indicaciones:

Tratamiento de mantenimiento en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no han respondido a terapia dual con antimuscarínicos de larga acción más beta-agonistas de larga duración, ni a terapia dual con una combinación de corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012737 emitido mediante Acta No.9 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión 02 allegado mediante radicado 20241188618
- IPP Versión 02 allegado mediante radicado 20241188618

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20241188618/20241188618 el interesado da respuesta al Auto No. 2024012737 emitido mediante Acta No.9 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., con el fin de continuar con la aprobación de modificación de indicaciones; inserto Versión 02 y la información para prescribir Versión 02 allegado mediante Radicado 20241188618 para el producto de la referencia.

El interesado presenta los siguientes argumentos:

1. Relevancia clínica de las diferencias espirométricas

En los ensayos TRIMARAN y TRIGGER (fase III), la triple terapia budesónida dosis plena (BDP) más formoterol fumarato (FF) más bromuro de glicopirronio (GB) mostró mejoras significativas en volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) frente a BDP/FF:

- **Semana 26: +57 mL en TRIMARAN y +73 mL en TRIGGER (pre-dosis).**

160

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Semana 26: +84 mL en TRIMARAN y +105 mL en TRIGGER (pico post-dosis).

El interesado opina que aunque no existe una mínima diferencia clínicamente importante (MCID) establecida para FEV1 en asma, se considera que mejoras ≥ 100 –200 mL son clínicamente relevantes. Estas se alcanzaron con BDP/FF/GB, pero no con BDP/FF.

La proporción de pacientes respondedores (≥ 100 mL en FEV1) fue significativamente mayor con terapia triple a las 26 semanas y se mantuvo a las 52 semanas. Se reconoce una discordancia entre síntomas y función pulmonar/exacerbaciones en asma severa; el interesado considera que factores perceptivos (adaptación crónica, ansiedad, edad, rasgos de personalidad) limitan la correlación entre cambios objetivos y percepción de síntomas.

2. Efecto sobre síntomas y exacerbaciones (TRIMARAN)

Ambos tratamientos (BDP/FF/GB y BDP/FF) mejoraron síntomas y control del asma (ACQ-7, días libres de síntomas, días de control), pero sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Sin embargo, la terapia triple redujo de forma significativa la tasa de exacerbaciones moderadas y severas en un 15.4% (punto final coprimario). Un análisis post-hoc mostró una reducción del 26.3% en exacerbaciones severas.

3. Relevancia clínica de la reducción en exacerbaciones (TRIMARAN y TRIGGER)

Las exacerbaciones son un desenlace clave en asma por su impacto en mortalidad, calidad de vida y costos sanitarios.

El tiempo hasta la primera exacerbación moderada o severa fue más larga en el grupo BDP/FF/GB que en el grupo BDP/FF tanto en los ensayos de TRIMARAN (índice de peligro [HR] 0.84, 95 % CI [0.73;0.98], $p = 0.022$) como en TRIGGER (HR 0.80, 95 % CI [0.69;0.93], $p = 0.0035$).

De manera similar, el tiempo hasta la primera exacerbación moderada fue más largo en el grupo de BDP/FF/G que en el grupo de BDP/FF en ambos estudios (TRIMARAN: HR 0.86, 95 % CI [0.73;1.0] $p = 0.048$; TRIGGER: HR 0.81, 95 % CI [0.69;0.95] $p = 0.0089$).

El interesado concluye que a pesar de que los efectos pueden parecer “moderados”, tienen alto valor clínico y sanitario dado el peso de las exacerbaciones en el curso de la enfermedad.

Por lo tanto, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

EPOC

Tratamiento de mantenimiento en los pacientes adultos con EPOC moderada o grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticoesteroide

inhulado y un agonista beta2 de acción prolongada o con una combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada.

Asma

Tratamiento de mantenimiento en adultos con asma grave, no controlados de forma adecuada a pesar de implementación verificada de medidas no farmacológicas, terapia de mantenimiento y rescate con corticosteroide inhalado a dosis plena y un agonista beta-2 de acción prolongada con adecuada técnica de uso del inhalador y quienes experimentaron una o más exacerbaciones asmáticas durante el año anterior.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”.

3.4.1.2 OLUMIANT® 2 mg Y OLUMIANT® 4 mg

Expediente : 20157001
Radicado : 20231069943 / 20241292668
Fecha : 13/11/2024
Interesado : ELI LILLY INTERAMERICA INC.

Composición:

- Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de baricitinib.
- Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de baricitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Artritis reumatoide:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Dermatitis atópica:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024014842 emitido mediante Acta No. 09 de 2024 numeral 3.4.1.5. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de Información Farmacológica en curso
- Inserto versión PTC v2.0 (23Feb23) allegado mediante radicado 20241292668
- IPP versión PTC v2.0 (23Feb23) allegado mediante radicado 20241292668

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241292668 respecto al producto Olumiant 2 mg y Olumiant 4 mg, principio activo baricitinib, la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación de respuesta al Auto No. 2024014842 emitido mediante Acta No. 09 de 2024 numeral 3.4.1.5. SEMNNIMB, asimismo, solicita aprobación de inserto y la información para prescribir versión PTC v2.0 (23Feb23) allegados mediante Radicado 20241292668.

La Sala cuestiono al interesado de la siguiente manera:

1. La utilidad de la dosificación en pediatría de 2 mg/día, siendo que el estudio no evidenció respuesta favorable al desenlace primario IGA 0 o 1 $\geq$ 2 puntos a la semana 16.
2. Teniendo en cuenta que el estudio se encuentra en curso y hasta el momento presenta resultados a la semana 24, allegar resultados a más largo plazo que permitan evaluar el balance beneficio/riesgo.

El interesado acepta que los resultados de eficacia del Estudio I4V-MC-JAIP (JAIP) hasta la Semana 16, con corte de datos al 25 de abril de 2022, en pacientes pediátricos con dermatitis atópica (DA) respaldan la dosis equivalente a 4 mg de baricitinib como la dosis recomendada.

El Estudio JAIP investigó una gama de dosis de baricitinib determinadas en función de las exposiciones farmacocinéticas (PK) en relación con la dosis aprobada de 4 mg diarios en pacientes adultos con DA. Así, se esperaba que la dosis más alta estudiada para cada

grupo de edad pediátrico produjera exposiciones comparables a las de los adultos tratados con baricitinib 4 mg/día, la dosis más alta eficaz en adultos.

Los resultados de una fase inicial abierta de determinación de PK mostraron que la exposición a 4 mg en participantes de 10 a 18 años era similar a la exposición en adultos con DA tratados con baricitinib 4 mg, y que la exposición a 2 mg en participantes de 2 a 10 años era similar a la exposición en adultos con DA tratados con baricitinib 4 mg, como se detalla a continuación:

Es decir, 4 mg/día en pacientes de 10 a menos de 18 años produce una exposición comparable a la de 4 mg/día en adultos, y 2 mg/día en pacientes de 2 a menos de 10 años produce una exposición comparable a la de 4 mg/día en adultos.

Por lo tanto, la dosis alta usada en la parte aleatorizada y doble ciego del estudio fue de 4 mg/día para los participantes mayores (10 a menos de 18 años) y de 2 mg/día para los más jóvenes (2 a menos de 10 años). Se estudiaron tres dosis en la parte doble ciego del Estudio JAIP:

- Dosis alta: equivalente a la exposición de 4 mg en adultos.
- Dosis media: equivalente a la exposición de 2 mg en adultos.
- Dosis baja: equivalente a la exposición de 1 mg en adultos.

Solo el grupo de dosis alta mostró una separación estadísticamente significativa frente al placebo.

Dado que se espera que los participantes pediátricos crezcan, y que el peso es un factor más fisiológicamente relevante para la farmacocinética (PK) —además de haber sido identificado como la covariable más importante en el análisis poblacional final de PK—, el interesado decidió que una forma más precisa de lograr exposiciones equivalentes al nivel objetivo en adultos era dosificar según el peso, independientemente de la edad del participante.

Se realizó un análisis post hoc por categoría de peso basal (≥ 30 kg y < 30 kg) para respaldar la recomendación de dosis en la etiqueta. Análisis adicionales de la relación exposición–respuesta y de la equivalencia de exposición se presentan en el Resumen de Farmacología Clínica.

En conclusión, el interesado acepta que la dosis recomendada para pacientes pediátricos con dermatitis atópica es de 4 mg una vez al día para pacientes con un peso de 30 kg o más y de 2 mg una vez al día para pacientes que pesen menos de 30 kg, ya que estas dosis producen una exposición comparable a la dosis de 4 mg una vez al día en adultos.

El interesado presenta datos del estudio I4V-MC-JAIP (JAIP) hasta la semana 52 (corte: 20 de enero de 2023):

- 467 participantes pediátricos con dermatitis atópica (DA) recibieron baricitinib.
 - 82,4 % (385) completaron al menos 52 semanas de tratamiento (750,66 años-paciente de exposición).
- Grupo 10 a <18 años: 333 pacientes, 85,9 % con ≥ 52 semanas (577,87 PYE).
- Grupo 2 a <10 años: 134 pacientes, 73,9 % con ≥ 52 semanas (172,79 PYE).

Resultados de eficacia

- Entre las semanas 20 y 52, las tasas de respuesta clínica IGA 0/1 y EASI75 fueron constantemente mayores en el grupo de dosis alta de baricitinib frente a placebo y dosis más bajas.
- Después de la semana 24, el porcentaje que alcanzó SCORAD75 también fue más alto en el grupo de dosis alta.
- Pacientes no respondedores que pasaron a dosis alta en la fase abierta mostraron mejoras clínicas relevantes.

Respuesta IGA 0/1 (semanas 20 a 52) en respondedores/parcialmente respondedores de la semana 16

- Semana 20: Dosis alta 50,6 % vs placebo 43,1 %
- Semana 24: Dosis alta 56,8 % vs placebo 50,0 %
- Semana 52: Dosis alta 46,9 % vs placebo 39,7 %

Respuesta EASI75 (semanas 20 a 52) en respondedores/parcialmente respondedores de la semana 16

- Semana 20: Dosis alta 69.1 % vs placebo 60.3 %
- Semana 24: Dosis alta 65.4 % vs placebo 58.6 %
- Semana 52: Dosis alta 56.8 % vs placebo 53.4 %

En todo el seguimiento hasta la semana 52, la dosis alta de baricitinib mostró una ventaja consistente sobre placebo y dosis menores, especialmente en las primeras semanas posteriores a la semana 16, manteniendo diferencias favorables hasta el final del primer año.

Seguridad

- Perfil de seguridad similar al observado en adultos con DA moderada a grave.
- No se identificaron nuevas alertas de seguridad.
- Los datos respaldan un balance beneficio/riesgo favorable para pacientes pediátricos (2 a <18 años) candidatos a terapia sistémica.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones:

Artritis Reumatoide:

OLUMIANT está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Dermatitis Atópica:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y pediátricos mayores a 2 años que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades en las que este medicamento está indicado.

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad ≥ 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis.

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad ≥ 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis.

Baricitinib puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos. La eficacia de baricitinib puede aumentar cuando se administra con corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para zonas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 8 semanas de tratamiento.

Niños y adolescentes (mayores a 2 años)

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día para pacientes que pesan 30 kg o más. Para pacientes que pesen menos de 30 kg, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

Baricitinib se puede usar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden usar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero deben reservarse solo para áreas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Inicio del tratamiento

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de $0,5 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1×10^9 células/l, o que tienen un valor de hemoglobina menor de 8 g/dl. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores han mejorado por encima de estos límites.

Administración conjunta con inhibidores OAT3

En pacientes adultos que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. En pacientes pediátricos que toman inhibidores del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) con un fuerte potencial de inhibición, como probenecid, la dosis recomendada de baricitinib debe reducirse a la mitad. No se dispone de una concentración de dosis adecuada para niños que pesan menos de 30 kg que toman inhibidores potentes de OAT3. No exceda más de 1 mg al día para estos pacientes.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes adultos con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min. En pacientes pediátricos con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min, la dosis recomendada de baricitinib debe reducirse a la mitad. No se dispone de una dosis adecuada para niños que pesan menos de 30 kg con insuficiencia renal moderada. No exceda más de 1 mg al día para estos pacientes. No se recomienda el uso de baricitinib en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de baricitinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años con alopecia areata. No hay datos disponibles. Consulte la sección 4.2 para obtener información sobre la posología en dermatitis atópica pediátrica.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. En los estudios de artritis reumatoide, la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento de la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib en monoterapia.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con baricitinib se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento. No se debe administrar baricitinib a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento en pacientes con TBC previa latente no tratada.

Anomalías hematológicas

Se notificaron Recuentos Absolutos de Neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/l, Recuentos Absolutos de Linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/l y valores de hemoglobina < 8 g/dl en los ensayos clínicos.

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con RAN $< 1 \times 10^9$ células/l, RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/l o hemoglobina < 8 g/dl observados durante el control rutinario del paciente.

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoide. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p.ej. herpes zóster, herpes simple). En los ensayos clínicos de artritis reumatoide se notificaron con más frecuencia infecciones por herpes zóster en pacientes ≥ 65 años de edad que habían sido tratados previamente con fármacos biológicos y sintéticos convencionales (FAMEs). Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con baricitinib se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos frente al antígeno core de la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con baricitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda que todos los pacientes, particularmente los pacientes pediátricos tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se notificaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis. Los aumentos en el nivel de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En pacientes tratados con baricitinib se notificaron aumentos en la actividad en sangre de la alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) dependientes de la dosis.

En los ensayos clínicos se notificaron aumentos en la ALT y en la AST ≥ 5 y ≥ 10 x límite superior normal (LSN). En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con baricitinib en monoterapia.

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

Tumores malignos

El riesgo de tumores malignos incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de tumores malignos tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. Baricitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento se debe suspender, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y recibir el tratamiento adecuado.

Seguimiento de pruebas analíticas

Tabla 1. Pruebas analíticas y guía de seguimiento

Prueba analítica	Acción	Guía de seguimiento
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si $RAN < 1 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si $RAL < 0,5 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si $Hb < 8$ g/dl y se puede reanudar una vez que Hb vuelva a estar por encima de este valor	

Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	
-------------------------	---	--

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con FAMEs biológicos, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

En artritis reumatoide, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (p.ej. azatioprina, tacrólimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones.

En dermatitis atópica y alopecia areata, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.

Hipersensibilidad

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender el tratamiento de forma inmediata.

Diverticulitis

Se han notificado casos de diverticulitis y perforación gastrointestinal en ensayos clínicos y de fuentes posteriores a la comercialización. Baricitinib debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad diverticular, especialmente en pacientes tratados de forma crónica con medicamentos concomitantes asociados con un mayor riesgo de diverticulitis: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides y opioides. Se evaluará enseguida a los pacientes que presenten signos y síntomas abdominales nuevos para la detección temprana de diverticulitis o perforación gastrointestinal.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con baricitinib fueron aumento del colesterol LDL (26,0%), infecciones del tracto respiratorio superior (16,9%), cefalea

171

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(5,2%), herpes simple (3,2%) e infecciones del tracto urinario (2,9%). La neumonía grave y el herpes zóster grave fueron poco frecuentes en pacientes con artritis reumatoide.

Tabla de reacciones adversas

Frecuencia estimada: 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 ($< 1/10\ 000$). Las frecuencias que figuran en la Tabla 2 se basan en datos integrados de las indicaciones de artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata a partir de ensayos clínicos y/o el entorno poscomercialización, a menos que se indique lo contrario; cuando se observan diferencias notables en la frecuencia de una reacción adversa entre indicaciones, estas se indican en las notas de pie de página que figuran debajo de la tabla.

Tabla 2. Reacciones adversas

Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior	Herpes zóster ^b Herpes simple Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario Neumonía ^d Foliculitis ^g	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/l ^a ^d	Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/l ^a
Trastornos del sistema inmunológico			Hinchazón de la cara, urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^a		Hipertrigliceridemia ^a
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar ^f
Trastornos gastrointestinales		Náuseas ^d Dolor abdominal ^d	Diverticulitis
Trastornos hepato biliares		Aumento de ALT ≥ 3 x LSN ^{a, d}	Aumento de AST ≥ 3 x LSN ^{a, e}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Acné ^c	
Exploraciones complementarias		Aumento de creatina fosfoquinasa > 5 x LSN ^{a, c}	Aumento de peso

^a Incluye cambios detectados durante las pruebas analíticas (ver texto a continuación).

^b La frecuencia de infecciones por herpes zóster y trombosis venosa profunda se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

^c En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, el acné y el aumento de creatina fosfoquinasa > 5 LSN fueron poco frecuentes.

^d En los ensayos clínicos de dermatitis atópica en adultos las náuseas y el aumento de ALT ≥ 3 x LSN fueron poco frecuentes. En los ensayos clínicos de alopecia areata en adultos, el dolor abdominal fue poco frecuente. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica y alopecia areata, la neumonía y la trombocitosis > 600 x 10⁹ células/l fueron poco frecuentes.

^e En los ensayos clínicos en alopecia areata, el aumento de ALT ≥ 3 x LSN fue frecuente. ^f La frecuencia de embolismo pulmonar se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide y dermatitis atópica en adultos.

^g Se observó foliculitis en los ensayos clínicos en alopecia areata. Suele localizarse en la región del cuero cabelludo asociada al recrecimiento del pelo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de las náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y baricitinib (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) o baricitinib solo (4,4%). En los datos integrados de los ensayos clínicos de artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los casos de dolor abdominal fueron generalmente leves, transitorios, no asociados a trastornos gastrointestinales infecciosos o inflamatorios y no fueron causa de interrupción del tratamiento.

Infecciones

En los datos integrados de los ensayos clínicos en artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, la mayoría de las infecciones fueron de gravedad leve a moderada. En los ensayos que incluyeron ambas dosis, se notificaron infecciones en el 31,0 %, el 25,7 % y el 26,7 % de los pacientes de los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la combinación con metotrexato dio lugar a una mayor frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib en monoterapia. La frecuencia del herpes zóster fue común en artritis reumatoide, muy rara en dermatitis atópica y poco frecuente en alopecia areata. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica, hubo menos infecciones cutáneas que requirieron tratamiento con antibiótico con baricitinib que con placebo. La incidencia de infecciones graves con baricitinib fue similar a la de placebo.

La incidencia de infecciones graves se mantuvo estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones graves en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes/año en artritis reumatoide, 2,1 en dermatitis atópica y 0,8 en alopecia areata. La neumonía grave y el herpes zóster grave fueron poco frecuentes en pacientes con artritis reumatoide.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Se notificaron aumentos en la actividad en sangre de ALT y AST dependientes de la dosis en ensayos extendidos más allá de la semana 16. Las elevaciones de la ALT/AST se mantuvieron estables a lo largo del tiempo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas $\geq 3 \times \text{LSN}$ fueron asintomáticos y transitorios.

En pacientes con artritis reumatoide, la combinación de baricitinib con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, como el metotrexato, tuvo como resultado una mayor frecuencia de estas elevaciones.

Elevaciones de lípidos

En los datos integrados de los ensayos clínicos en artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, colesterol LDL y lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL). No hubo cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo en artritis reumatoide. El colesterol total medio y el colesterol LDL medio aumentaron hasta la semana 52 en los pacientes con dermatitis atópica y alopecia areata. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos de los triglicéridos dependientes de la dosis. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica y alopecia areata no hubo aumento de los niveles de triglicéridos.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

Creatina fosfoquinasa (CPK)

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos de CPK dependientes de la dosis. La CPK media aumentó a las 4 semanas y se mantuvo a partir de entonces en valores más altos que los valores basales. En todas las indicaciones, la mayoría de los casos de elevaciones de CPK $> 5 \times \text{LSN}$ fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos, no hubo casos confirmados de rabdomiólisis.

Neutropenia

Los recuentos medios de neutrófilos disminuyeron a las 4 semanas y permanecieron estables en el tiempo en un valor más bajo que el valor basal. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un RAN $< 1 \times 10^9$ células/l.

Trombocitosis

Se observaron aumentos dependientes de la dosis en los recuentos medios de plaquetas y permanecieron estables en el tiempo en un valor más alto que el valor basal.

Población pediátrica

Dermatitis atópica pediátrica

En pacientes tratados con baricitinib en el ensayo clínico de dermatitis atópica pediátrica, fue común la neutropenia $< 1 \times 10^9$ células/L.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos inmunosupresores

No se ha estudiado la combinación con FAMES biológicos, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de JAK. En artritis reumatoide, el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrólimus o ciclosporina fue limitado en los ensayos clínicos, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión añadido. En dermatitis atópica y alopecia areata, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.

Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de baricitinib

Transportadores

In vitro, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y tóxicos (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la administración de probenecid (un inhibidor OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces el AUC (0- ∞) de baricitinib sin cambio en su t_{max} o C_{max}.

En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes adultos que toman inhibidores OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día y en pacientes pediátricos la dosis debería reducirse a la mitad. No se han llevado a cabo

estudios de farmacología clínica con inhibidores OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición de baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición de baricitinib, sin embargo, su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid y por tanto no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

Enzimas del citocromo P450

In vitro, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza por vía oxidativa. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

Transportadores

In vitro, baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

Enzimas del citocromo P450

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

La Sala aclara al interesado que la indicación “alopecia areata” fue ratificada la negación el Acta No. 05 de 2025 Primera parte numeral 3.4.1.4, por tanto, debe retirar del inserto y la información para prescribir.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “**ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA**”.

3.4.1.3. JARDIANCE® 10 mg
JARDIANCE® 25 mg

Expediente : 20073367
: 20061998
Radicado : 20231070301 / 20241214850 / 20241302701
: 20231070308 / 20241214805 / 20241302708
Fecha : 23/08/2024
: 23/08/2024
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Empagliflozina

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Diabetes mellitus tipo 2

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:
 1. Para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina. 2.
 2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Falla cardíaca

En pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2024015176 y 2024012416 emitidos mediante Acta No. 09 de 2024 SEMNNIMB numerales 3.4.1.6. y 3.4.1.7., respectivamente; con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión V_23MOD del 14-nov-2022 allegado mediante radicados 20241302701 y 20241302708
- IPP Versión V_23MOD del 14-nov-2022 allegado mediante radicados 20241302701 y 20241302708.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20231070301 / 20241214850 / 20241302701 / 20231070308 / 20241214805 / 20241302708 se presenta respuesta a Autos No. 2024015176 y 2024012416 emitidos con base en conceptos del Acta No. 09 de 2024 SEMNNIMB numerales 3.4.1.6. y 3.4.1.7. para el principio activo Empagliflozina tableta recubierta (Jardiance® 10 mg / Jardiance® 25 mg), en los que se recomendó requerir al interesado para allegar información clínica adicional que permita establecer el balance de eficacia y seguridad del producto de la referencia en la indicación “... *pacientes adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica*”, de una manera más robusta, dado que para la Sala no es clara la relevancia clínica de la diferencia encontrada en la variable de desenlace primaria compuesta en el estudio NCT03594110 (EMPA-KIDNEY), pues no alcanzó significancia estadística para las variables individuales muerte por causa cardiovascular o progresión de la enfermedad renal (deterioro sostenido de la TFG superior o igual al 40% desde la aleatorización, o < 10 ml/min/1.73 mt cuadrado o enfermedad renal terminal o muerte por causa renal); el examen de la tasa de filtración glomerular estimada a los 36 meses con respecto a la línea de base muestra prácticamente que los valores de empagliflozina se traslapan con los del grupo placebo y que los resultados parecen estar especialmente direccionados por el efecto en el grupo de pacientes con diabetes tipo II. Así mismo, la Sala orientó retirar textos alusivos a efectos terapéuticos de las indicaciones, aclaró que la indicación en pacientes con falla cardíaca sintomática y fracción de eyección preservada estaba en estudio y sugirió mantener texto sobre limitada experiencia con el medicamento en pacientes mayores de 85 años.

178

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la respuesta el interesado informa que el estudio fue diseñado con poder para demostrar diferencia estadísticamente significativa para la variable compuesta, pero no para los componentes individuales ni para la variable secundaria muerte por todas las causas, que en todos los componentes individuales se encontró diferencia numérica favorable para el grupo que recibió empaglifozina, que la variable que dirigió los resultados fue el tiempo al deterioro sostenido de la TFG superior o igual al 40% desde la aleatorización, que es el fenómeno que generalmente aparece primero en la secuencia fisiopatológica.

Explica que los resultados del análisis de la TFG en un único momento (mes 36) no son representativos del efecto de la empagliflozina en la función renal, pues solamente 9% (591/6609) de los pacientes alcanzaron el mes 36, por este motivo se incluyó el deterioro de la TFG en función del tiempo como variable de desenlace. Adicionalmente señala que, si bien se observó diferencia numérica en el efecto entre pacientes con y sin diabetes tipo 2, en ambos subgrupos la diferencia entre quienes recibieron empagliflozina o placebo fue estadísticamente significativa, que este resultado es consistente con los obtenidos en otros estudios y que un metaanálisis reciente informa que el efecto sobre la reducción del deterioro renal de empagliflozina es independiente del estado de diabetes y de la función renal inicial.

En la respuesta el interesado solicita concepto de la Sala sobre la información para prescribir V_23MOD del 14 de noviembre de 2022 e inserto 2022NOV14_V23MOD de Jardiance 10 mg allegada en alcance y aclarar si se incluye falla cardíaca sintomática con fracción de eyección preservada mayor a 40%.

La Sala considera satisfactoria la respuesta al Auto y recomienda aceptar la indicación así: empagliflozina está indicada en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica. No se ha demostrado que empagliflozina reduzca mortalidad ni produzca cambios relevantes en calidad de vida.

La Sala informa al interesado que en Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte numeral 3.8.5 se recomendó aprobar la indicación ***"Falla cardíaca: ...pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática. No se ha demostrado que empagliflozina reduzca mortalidad ni produzca cambios relevantes en calidad de vida (solo aplica para concentración de 10 mg)"***.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para los productos de la referencia así:

Indicaciones:

Diabetes mellitus tipo 2

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

* Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

* Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

- Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Falla cardíaca (sólo aplica para la concentración de 10 mg)

- JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.
- JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección preservada. No se ha demostrado que empagliflozina reduzca mortalidad ni produzca cambios relevantes en calidad de vida.

Enfermedad renal crónica (sólo aplica para la concentración de 10 mg)

- Jardiance está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica. **No se ha demostrado que empagliflozina reduzca mortalidad ni produzca cambios relevantes en calidad de vida.**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Diabetes mellitus tipo 2:

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día con TFG ≥ 45 ml/min/1,73 m² y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

Falla cardíaca

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR < 20 ml/min/1,73 m². No se cuenta con datos suficientes para respaldar el uso en estos pacientes.

Enfermedad renal crónica

180

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes con insuficiencia renal

Se puede utilizar empagliflozina 10 mg independientemente de la función renal. Sin embargo, dado que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con JARDIANCE® en pacientes sometidos a diálisis.

La eficacia glicémica de la empagliflozina depende de la función renal y probablemente sea nula en pacientes con insuficiencia renal grave. Si la TFGe cae por debajo de los 60 ml/min/1,73 m², la dosis recomendada de empagliflozina se limita a 10 mg y se debe considerar el tratamiento hipoglucemiante adicional cuando fuera necesario (ver Advertencias y precauciones especiales).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población.

Terapia combinada

Cuando JARDIANCE® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de JARDIANCE® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Menores de 18 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis

Se han informado casos de cetoacidosis, una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dL.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal)

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con

inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

Uso en pacientes con deterioro renal

Dado que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes sometidos a diálisis.

La eficacia glicémica de la empagliflozina depende de la función renal y probablemente sea nula en pacientes con TFGe <45 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones complicadas de las vías urinarias

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en

estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con JARDIANCE® en esta población

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Excipientes

Lactosa (como monohidrato): Los comprimidos de 10 mg contienen 162,5 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada. Los comprimidos de 25 mg contienen 113 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, p. ej., galactosemia, no deben tomar este medicamento.

Sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que esencialmente es ‘libre de sodio’.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Los datos sobre el uso de JARDIANCE® en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE®.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de JARDIANCE® en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Nuevas Reacciones adversas:

Diabetes mellitus tipo 2

Un total de 15582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPAR γ , con inhibidores de la DPP-4 o con insulina. Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3 % de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5 % eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg.

Los estudios con diseño doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE® 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE® 25 mg.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Falla cardíaca

Los estudios EMPEROR incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N = 3726) o fracción de eyección preservada (N = 5985) quienes recibieron tratamiento con empagliflozina de 10 mg o placebo. Aproximadamente, la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa al medicamento más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 11,4 %; placebo: 9,7 %).

Enfermedad renal crónica

El estudio EMPA-KIDNEY incluyó pacientes con enfermedad renal crónica (N = 6609) quienes recibieron tratamiento con 10 mg de empagliflozina o placebo. Aproximadamente el 44 % de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2.

No se identificaron nuevas reacciones adversas en el estudio EMPA-KIDNEY.

En general, el perfil de seguridad global de JARDIANCE® fue congruente para las indicaciones estudiadas.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la experiencia durante la comercialización, según la clasificación por sistema y órgano del MedDRA y por término preferente del MedDRA

	<u>Empagliflozina</u>
<u>Clasificación por Sistema y Órgano</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección de las vías urinarias ^a (incluidas pielonefritis y urosepsis) ^b [23] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,d} [22]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a Cetoacidosis ^b [18]
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento [58]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria) ^b [59] Angioedema ^b [60]
Trastornos vasculares	Depleción del volumen ^a
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^a Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed
Exploraciones complementarias	Disminución de tasa de filtración glomerular ^a Aumento de la creatinina en sangre ^a Incremento de hematocritos ^c [61] Incremento de lípidos en suero ^c [61]
^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus	
^b derivados de la experiencia durante la comercialización	
^c ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional	
^d observados en pacientes con diabetes mellitus	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina

186

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver la sección Posología y administración; ver Tabla a continuación).

Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea.

Tabla 2. Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23 (met), 1245.23 (met+SU), 1245.33, 1245.49, 1275.9 (lina+met) y 1245.25 – TS¹)

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
N	229	224	223
Confirmados en total (%)	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina (1245.23_(met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Confirmados en total (%)	0,5 %	1,8 %	1,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23_(met + SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Confirmados en total (%)	8,4 %	16,1 %	11,5 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Confirmados en total (%)	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Confirmados en total (%)	20,6 % / 35,3 %	19,5 % / 36,1 %	28,4 % / 36,1 %
Graves (%)	0 % / 0 %	0 % / 0 %	1,3 % / 1,3 %
En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas²/ 52 semanas)			
N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2 % / 58,0 %	39,8 % / 51,1 %	41,3 % / 57,7 %
Graves (%)	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 0,5 %
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
N	n = 110	n = 112	n = 110
Confirmados en total (%)	0,9 %	0,0 %	2,7 %
Graves (%)	0 %	0 %	0,9 %
EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)			

N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9 %	28 %	27,6 %
Graves (%)	1,5 %	1,4 %	1,3 %

Confirmado: glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl o requirió asistencia.

Grave: requirió asistencia.

¹ pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

² la dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

³ Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02 Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, Tabla 15.3.1.4: 4]

Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE® 25 mg y placebo (7,0 % y 7,2 %), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (8,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE® en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE® 10 mg (4,0 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,9 %) que con placebo (1,0 %), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino; y esta diferencia de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción

Tal como era de esperarse por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (3,5 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,3 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE® (<1 %).

Depleción del volumen

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6 %, JARDIANCE® 25 mg 0,4 % y placebo 0,3 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante.

En los pacientes de ≥ 75 años de edad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, $n = 13402$), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE® 10 mg (2,3 %) en comparación con el placebo (2,1 %), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3 %).

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 ml/min/1,73m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m²). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco (ver sección Estudios Clínicos, figura 6, para el cuadro de eGFR en el estudio de EMPA-REG OUTCOME®).

SOBREDOSIS

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina fueron bien toleradas.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. La eliminación de la empagliflozina del organismo mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o un secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina.

Interferencia con el ensayo de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5 AG, dado que las mediciones de 1,5 AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se debe utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Litio

El uso concomitante de los inhibidores del SGLT2, que incluye la empagliflozina con litio puede reducir los niveles sanguíneos de litio a través de un aumento de la excreción renal de litio. Por lo tanto, la concentración sérica de litio se debe monitorizar con mayor frecuencia después del inicio con empagliflozina o de los posteriores cambios de dosis. Derive el paciente al médico que le prescribió el litio para que le monitoree la concentración sérica de litio.

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9 [34, 35]. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Con dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 y de la UGT es remoto [29-31, 33]. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Sobre la base de los estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores humanos de captación OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [41]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores humanos de

captación en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de captación.

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Con base en los resultados de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de JARDIANCE® cuando este medicamento se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos, y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59 %), rifampicina (35 %) o probenecid (53 %). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni en los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”.

3.4.1.4 ACEOTO PLUS®

Expediente : 20063316
Radicado : 20231337334 / 20241290529
Fecha : 12/11/2024
Interesado : ZAMBON COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada 1 (un) mL de solución ótica contiene

- Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato 3,4 mg equivalente a ciprofloxacino base 3,00 mg
- Fluocinolona acetono 0,25 mg

Forma farmacéutica: Solución ótica

Indicaciones:

Tratamiento local de la otitis externa difusa aguda de origen bacteriano en ausencia de tímpano perforado. Agente alternativo en el tratamiento de otitis externas causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024018817 emitido mediante Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.8, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231337334 / 20241290529 se presenta respuesta a Autos No. 2024018817 emitido mediante Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB numerales 3.4.1.8., para los principios activos Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato 3,4 mg equivalente a ciprofloxacino base 3,00 mg más Fluocinolona acetato 0,25 mg Solución ótica (Aceoto plus®) para la indicación *“Tratamiento local de la otitis externa difusa aguda de origen bacteriano en ausencia de tímpano perforado. Agente alternativo en el tratamiento de otitis externas causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino”*.

La Sala encuentra que el interesado expone en su respuesta al auto:

En cuanto al requerimiento 1: "Explique la relevancia clínica de las diferencias encontradas entre el tratamiento combinado versus ciprofloxacina, teniendo en cuenta que no hubo diferencias en las evaluaciones audiométricas y el corto tiempo de seguimiento". Menciona que en los estudios clínicos se realizaron evaluaciones audiométricas para evaluar la seguridad del producto, sobre todo para confirmar que el producto no era ototóxico. Dicha eficacia se basó principalmente en la evaluación clínica de los signos y síntomas (otorrea, edema del tímpano, dolor, eczema del canal auditivo externo y tejido de granulación) que presentaron los pacientes durante su participación en el estudio (Visita basal (V1), durante el tratamiento (V2), fin de tratamiento (V3) y fin de estudio (V4)).

Señala que la combinación demostró superioridad versus ciprofloxacino en la evaluación de la respuesta clínica (valoración del conjunto de signos y síntomas clínicos) y en todos los parámetros clínicos individuales, excepto en el edema. En la Tabla 1 anexada muestra los parámetros clínicos donde la combinación demostró ser superior a ciprofloxacino, teniendo en cuenta los resultados de ambos estudios.

Agrega que en cuanto a la respuesta microbiológica se esperaba obtener superioridad de la combinación frente a fluocinolona acetónido, pero no se esperaba que la combinación presentase superioridad frente a ciprofloxacino, al tratarse del mismo antibiótico. Sin embargo, en los ensayos clínicos se observó que la curación microbiológica sostenida y la respuesta microbiológica en visita 3 de la combinación de ciprofloxacino con fluocinolona acetónido fue superior a la de ciprofloxacino solo (Tabla 2), sugiriendo un efecto sinérgico beneficioso entre el antibiótico y el corticoide.

En el requerimiento 2: "Explique el riesgo de sesgo derivado de la diferencia en el número de participantes perdidos para el seguimiento entre los grupos de tratamientos" el interesado menciona que el porcentaje de pacientes que discontinuaron el estudio fue similar en todos los grupos si no se tiene en cuenta los pacientes que discontinuaron por falta de eficacia. Por lo tanto, se considera que no hubo sesgo en el número de participantes perdidos, o al menos que no tuvo impacto en el análisis comparativo de los resultados.

En cuanto al requerimiento de allegar estudios clínicos que avalen la otra indicación "Otitis media aguda por perforación espontánea de Tímpano", el interesado responde que la ciprofloxacina combinada con acetónido de fluocinolona ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la otitis media aguda con tubos de timpanostomía, lo que se puede extrapolar a los casos con perforación espontánea de la membrana timpánica. No allega sinopsis de estudio clínico o publicación.

Analizada la información allegada la Sala recomienda negar la indicación "Otitis media aguda por perforación espontánea de Tímpano" por no allegar estudios clínicos que la avalen:

Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, así:

Indicaciones:

- Tratamiento de otitis media aguda con tubos de timpanostomía (OMAT) causada por microorganismos sensibles a ciprofloxacino en adultos y niños de 6 meses de edad y mayores.
- Otitis externa aguda (OEA)

Nueva Dosificación y grupo etario:

Posología para ambas indicaciones: Instilar 6-8 gotas cada 12 horas durante 7 días.

Edad de los pacientes a tratar para la indicación de otitis externa aguda (OEA) pacientes de 6 meses de edad y mayores

Nuevas contraindicaciones

Aceoto Plus no debe administrar en el caso de:

- Hipersensibilidad demostrada a la fluocinolona, ciprofloxacino u otras quinolonas o a cualquier otro componente de la formulación.
- Infecciones virales del canal externo incluyendo infecciones por varicela y herpes simple.

Nuevas precauciones y advertencias

El tratamiento debe suspenderse si aparecen síntomas de urticaria o cualquier otro signo de hipersensibilidad local o sistémica.

Este medicamento no debe ingerirse ni inyectarse.

Al administrar el medicamento, tener precaución en evitar el contacto entre el cuentagotas y el oído y los dedos para así prevenir el riesgo de contaminación.

Se recomienda no utilizar este preparado junto con otros medicamentos por vía ótica.

Si la otorrea persiste tras realizar el tratamiento completo, o si se producen dos o más episodios de otorrea en el plazo de seis meses, se recomienda realizar una evaluación adicional para descartar una afección subyacente como un colesteatoma, un cuerpo extraño o un tumor.

Al igual que con otros antibióticos, el uso de este producto puede dar lugar a la proliferación de microorganismos que no son sensibles a los mismos, incluyendo cepas de bacterias, levaduras y hongos. Si ocurriera una sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas.”

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “**ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA**”.

3.4.2 Medicamentos biológicos

3.4.2.1. OPDIVO® 40mg/4mL OPDIVO® 100mg/10mL

Expediente : 20108161
: 20091924
Radicado : 20231031344 / 20241321272
: 20231031346 / 20241233031
Fecha : 10/09/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40 mg de Nivolumab

Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales (RCC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epiteliode con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuestas a los Autos No. 2024018392 y 2024010873 emitidos mediante Acta 8 de 2024 SEMNNIMB numerales 3.4.2.3 y 3.4.2.4., respectivamente; con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los radicados 20231031344, 20241321272, 20231031346 y 20241233031, referente al producto Opdivo®, en concentraciones de 40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL para infusión intravenosa, la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicitó la aprobación de la indicación: “...en combinación con quimioterapia doble con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos)”, para lo cual emite respuestas a los Autos No. 2024018392 y 2024010873, descritos en Acta No. 8 de 2024 de la SEMNIMB, numerales 3.4.2.3 y 3.4.2.4.

En primer lugar, el titular informa que los resultados iniciales del estudio CheckMate-816 correspondieron al corte de base de datos del 20 de octubre de 2021. En el presente trámite, se allegan datos actualizados con corte al 23 de febrero de 2024, en los cuales, tras un seguimiento de 50.5 meses (4.2 años), aunque no se ha alcanzado la mediana de sobrevida global en ninguno de los brazos de tratamiento, las curvas de Kaplan-Meier muestran una separación a favor del esquema nivolumab más quimioterapia, con un hazard ratio (HR) de 0.69 (IC 95%: 0.49–0.97).

En cuanto al interrogante, referente a la evidencia científica que respalde la correlación entre la supervivencia libre de eventos (SLE) y la sobrevida global (SG), argumenta que la SLE es una variable adecuada en estudios en contexto neoadyuvante con intención curativa, respaldada por lineamientos de autoridades sanitarias internacionales.

Específicamente para cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable, cita una revisión sistemática y metaanálisis donde se observó una buena correlación entre SLE y SG a nivel de estudio, con un coeficiente R^2 de 0.7159. También presenta datos de estudios del mundo real: uno en la red de oncología de EE. UU. con una correlación de 0.66 (Tau de Kendall), y otro multicéntrico (EE. UU., Francia y España) con un valor de 0.67. En el estudio clínico CheckMate 816, se destaca que la SLE mostró una diferencia estadísticamente significativa (HR = 0.63; $p = 0.0052$) y que, aunque la SG no alcanzó significación estadística en el análisis intermedio, se evidenció una tendencia favorable (HR = 0.57; $p = 0.0079$), lo que sugiere que el beneficio en SLE se traduce en un impacto positivo sobre la SG.

En respuesta al interrogante sobre por qué se incluye en la indicación a pacientes con NSCLC en estadios IB o II, tumor histológico carcinoma escamoso, expresión PD-L1 menor a 1%, a pesar de que los análisis de subgrupos no muestran diferencias estadísticamente significativas para SLE, informa que el estudio CA209816 solamente contaba con la potencia estadística necesaria para evaluar la significación estadística de la SLE y la pCR entre nivo+quimio y quimio en la población general, pero no tenía el tamaño adecuado para extraer conclusiones definitivas sobre subgrupos específicos. No obstante, considera que, dado el corto período de tratamiento y el perfil de seguridad tolerable, existe una tendencia de tener un beneficio/riesgo positivo en casi todos los subgrupos, incluidos los pacientes con tumores con ligando de muerte programada 1 (PD-L1) $< 1\%$ con HR: 0.71 (0.40; 1.27),

histología escamosa con HR: 0.74 (0.44;1.25) o enfermedad en estadio IB/II con HR: 0.87 (0.48; 1.46).

Además, interpreta que el tratamiento neoadyuvante con nivo+quimio mostró beneficios consistentes en variables como SLE, respuesta patológica completa (pCR), respuesta patológica mayor (RPM) y sobrevida global (SG), incluso en estadios tempranos y en histología escamosa. En pacientes estadio IB/II tratados con nivo+quimio, se observó una mayor tasa de pCR (26.2% vs. 4.8% con quimio), RPM (30.8% vs. 9.1%), y tendencia favorable en SG (HR = 0.60). De igual forma, se reporta beneficio uniforme en los subgrupos de histología escamosa y no escamosa, y por expresión de PD-L1, aunque con variabilidad en el grado del efecto y sin potencia estadística suficiente para confirmar diferencias significativas dentro de cada subgrupo.

La respuesta al requerimiento relacionado con la calidad de vida responde que fueron evaluados los cuestionarios relacionados con la salud (CVRS) utilizando la versión de 3 niveles del formulario EQ-5D (EQ-5D3L). Las tasas de diligenciamiento del EQ-5D-3L fueron $\geq 90\%$ al inicio para ambos brazos de nivo+quimio y quimio. Las puntuaciones basales para la escala analógica visual (EVA) del EQ-5D fueron similares para los brazos de nivo+quimio y quimio. Las puntuaciones basales fueron generalmente altas y similares a los valores normales poblacionales publicados para varios países. Finalmente, se concluyó que los resultados para PRO (EQ-5D EVA e índice EQ-5D) fueron similares entre los brazos de nivo+quimio y quimio, mostrando que la adición de nivolumab a la quimio no impactó negativamente en la calidad de vida.

La Sala considera que la respuesta dada por el interesado no respalda su utilidad de nivolumab en la indicación solicitada en cada uno de los subgrupos: estadio IB/II, histología escamocelular o expresión de PD-L1 menor al 1%, pues persiste incertidumbre debido a que no se demostró diferencias estadísticamente significativas en sobrevida libre de evento ni en sobrevida global; por tanto, recomienda aprobar la indicación solicitada así:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) no escamoso resecable (tumores mayores o iguales a 4 cm o ganglios positivos) en estadio IIIA y con expresión PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT).

La Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia así:

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de Nivolumab

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica:
Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) no escamoso resecable (tumores mayores o iguales a 4 cm o ganglios positivos) en estadio IIIA y con expresión PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT).

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia 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.
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.
**No se ha demostrado que la administración de nivolumab (Opdivo®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido*

sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.

Carcinoma de células renales (RCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

200

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico		
Carcinoma de células renales avanzado		
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello		
Tratamiento adyuvante del melanoma	Pacientes adultos con un peso de 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para una duración máxima del tratamiento de 12 meses

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
	480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) Pacientes adultos con un peso de menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 6 mg/kg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	
Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial	240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. Si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.	La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con nivolumab (Opdivo®) para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología
<u>Cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable - Tratamiento neoadyuvante</u>	<u>360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos)</u> <u>en combinación con quimioterapia doble con platino por 3 ciclos</u>	<u>Administrar la combinación de Nivolumab con quimioterapia doble con platino por 3 ciclos.</u>
Carcinoma de células renales avanzado	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas	Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
	240 mg cada 2 semanas	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada,

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
	(infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Carcinoma de células escamosas de esófago	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Mesotelioma pleural maligno	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®). En general, se debe suspender nivolumab (Opdivo®) en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes

204

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de nivolumab (Opdivo®) o de nivolumab (Opdivo®) en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando nivolumab (Opdivo®) se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como nivolumab (Opdivo®) por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender ^a
En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤ 8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤ 3 veces el ULN	Suspender ^a
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤ 10 veces el ULN.	Suspender ^a

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
	AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^c	Grado 3 o 4	Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
OPDIVO en combinación con ipilimumab	Colitis	Grado 2	Suspender ^a
		Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
	Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC	AST/ALT aumenta a >3 y ≤ 5 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a ≥ 1.5 y ≤ 3 veces el ULN	Suspender ^a
		AST o ALT >5 veces el ULN o Bilirrubina total >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC	El nivel basal de AST/ALT >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y ≤ 10 veces el ULN	Suspender ^a
		AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. Nivolumab (Opdivo®) es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteináceas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de nivolumab (Opdivo®) y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.

- **Diluir nivolumab (Opdivo®) con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.**
 - Para pacientes con peso corporal ≥ 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
 - Para pacientes con peso corporal < 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- **Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.**
- **Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de nivolumab (Opdivo®).**
- **El producto no contiene conservantes.**
- **Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:**
 - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
 - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- **No congelar.**

Administración

- **Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).**
- **Administrar nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:**
 - Con ipilimumab: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
 - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
 - Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- **Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.**
- **Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.**
- **No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.**

Contraindicaciones:

Nivolumab (Opdivo®) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Advertencias y Precauciones:

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

Nivolumab (Opdivo®) es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*]. En general, si nivolumab (Opdivo®) requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

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

Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 1.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por neumonitis, 14 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

Nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab solamente.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hepatitis, 11 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas,

incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con nivolumab (Opdivo®) solo.

Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración*].

Con la combinación de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir nivolumab (Opdivo®) (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib.

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Insuficiencia Suprarrenal

Nivolumab (Opdivo®) puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3

(0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipofisitis

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en <0.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipofisitis, 2 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes

en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Trastornos de la Tiroides

Nivolumab (Opdivo®) puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Tiroiditis

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por tiroiditis, 1 reinició nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipertiroidismo, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab

(Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipotiroidismo, 3 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por diabetes, ambos reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal

Nivolumab (Opdivo®) puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) u nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Nivolumab (Opdivo®) puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar nivolumab (Opdivo®) en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración].

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

En los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg**

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas* (6.1)]. Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

Toxicidad Embrifetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega nivolumab (Opdivo®) a un análogo de talidomida y dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido nivolumab (Opdivo®), a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento

de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

Interacciones:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300);

223

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

nivolumab (Opdivo®) 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y nivolumab (Opdivo®) 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos*]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron dolor abdominal, hiponatremia,

aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^a	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	6	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^b	11	0	2.0	0
Generales				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

^b Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $<10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones relacionadas con la infusión

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2.4	12	1.0
Hiponatremia	25	5	18	1.1
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2.4	13	1.1
Aumento de ALT	16	1.6	5	0
Hiperpotasemia	15	2.0	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wildtype*), no tratados previamente [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron aumento de gammaglutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema ^a	12	1.5	4.9	0
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2.9	25	2.4
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	28	1.5	12	0
Prurito	23	0.5	12	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Eritema	10	0	2.9	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

^b Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de ALT	25	3.0	19	0.5
Aumento de AST	24	3.6	19	0.5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2.6	14	1.6
Aumento de bilirrubina	13	3.1	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

CHECKMATE-067

La seguridad de nivolumab (Opdivo®), administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratados previamente [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab; n=313), o
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®); n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®). En la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a nivolumab (Opdivo®) durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de nivolumab (Opdivo®), el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% durante >1 año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en

condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab que en la rama de nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y de nivolumab (Opdivo®) en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de nivolumab (Opdivo®) fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de OPDIVO eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales						
Fatiga ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6
Gastrointestinales						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3.8	30	0.6	31	1.9
Vómitos	31	3.8	20	1.0	17	1.6
Piel y el tejido subcutáneo						
Erupción ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitiligo	9	0	10	0.3	5	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1.0	16	0.3
Metabolismo y Nutrición						
Disminución del apetito	29	1.9	22	0	24	1.3
Respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos/tos productiva	27	0.3	28	0.6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2.9	18	1.3	17	0.6
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^d	23	0	22	0.3	17	0
Endocrinos						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0	7	0	7	0.3
Vasculares						
Hipertensión ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloesquamosa y erupción prurítica.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^d Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab u nivolumab (Opdivo®) como monoterapia fueron:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitiligo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3.0	29	2.7
Hiper glucemia	53	5.3	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3.7	29	1.7
Hiponatremia	45	10	22	3.3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2.0	23	2.0
Hipocalcemia	31	1.1	15	0.7	20	0.7
Aumento de amilasa	27	10	19	2.7	15	1.6
Aumento de creatinina	26	2.7	19	0.7	17	1.3
Hematología						
Anemia	52	2.7	41	2.6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4.9	29	4.0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma

CHECKMATE-238

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecado, quienes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor

abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Reacción adversa	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	57	0.9	55	2.4
Gastrointestinales				
Diarrea	37	2.4	55	11
Náuseas	23	0.2	28	0
Dolor abdominal ^b	21	0.2	23	0.9
Estreñimiento	10	0	9	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^c	35	1.1	47	5.3
Prurito	28	0	37	1.1
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	32	0.4	27	0.4
Artralgia	19	0.4	13	0.4
Sistema nervioso				
Cefalea	23	0.4	31	2.0
Mareos ^e	11	0	8	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	22	0	15	0.2
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0.4	10	0.2
Endocrinos				
Hipotiroidismo ^g	12	0.2	7.5	0.4

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, maculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

^e Incluye mareo postural y vértigo.

^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Ipilimumab 10 mg/kg	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	27	0.4	12	0.9
Anemia	26	0	34	0.5
Leucopenia	14	0	2.7	0.2
Neutropenia	13	0	6	0.5
Química				
Aumento de lipasa	25	7	23	9
Aumento de ALT	25	1.8	40	12
Aumento de AST	24	1.3	33	9
Aumento de amilasa	17	3.3	13	3.1
Hiponatremia	16	1.1	22	3.2
Hiperpotasemia	12	0.2	9	0.5
Aumento de creatinina	12	0	13	0
Hipocalcemia	10	0.7	16	0.5

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

CHECKMATE-76K

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como agente único se evaluó en CHECKMATE-76K, un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego en 788 pacientes con melanoma en estadio IIB/C completamente resecable que recibieron nivolumab (Opdivo®) 480 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=524) o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=264) hasta por 1 año. La mediana de duración de la exposición fue de 11 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 11 meses en los pacientes tratados con placebo.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). No se notificaron reacciones adversas serias en $\geq 1\%$ de los pacientes. Se produjo una reacción adversa mortal en 1 (0,2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Se suspendió nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas en el 17% de los pacientes y se retrasó por reacciones adversas en el 25% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en más del 20% de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea y prurito. En el $\geq 2\%$ de los pacientes no se presentaron reacciones adversas de grado 3 o 4. En las tablas 13 y 14 se resumen las reacciones adversas y las alteraciones de los resultados de laboratorio, respectivamente, en CHECKMATE-76K.

Tabla 13. Se produjeron reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K

Reacción adversa	OPDIVO (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
General				
Fatiga ^a	37	0,4	35	0,4
Tejido cutáneo y subcutáneo				
Erupción cutánea ^b	24	1,3	14	0,4
Prurito	20	0,2	11	0
Gastrointestinal				
Diarrea	23	1,1	15	0
Náuseas	14	0	11	0
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Dolor musculoesquelético ^c	18	0	19	0
Artralgia	16	0,4	11	0,4
Sistema nervioso				
Cefalea	12	0,2	13	0,8
Endocrino				
Hipotiroidismo ^d	12	0	0	0

La toxicidad se clasificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye astenia.

^b Incluye dermatitis, dermatitis soneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis psoriasiforme, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, dolor sacro y dolor en las extremidades.

^d Incluye hipotiroidismo autoinmunitario.

Tabla 14. Las alteraciones de resultados de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio^a que se presentaron en el ≥ 10 % de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K

Alteración de resultados de laboratorio	OPDIVO (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	19	0	14	0
Linfopenia	17	1,1	17	1,7
Neutropenia	10	0	10	0,4
Química				
Aumento de AST	25	2,2	16	0,4
Aumento de lipasa	22	2,9	21	2,3
Aumento de ALT	20	2,1	15	0,4
Aumento de amilasa	17	0,4	9	0
Aumento de creatinina	15	0,4	13	0
Hiponatremia	13	0,6	11	0,4
Hiperpotasiemia	13	1,0	15	1,1

^a La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían al menos una medición de laboratorio disponible al inicio del estudio y durante el estudio: Grupo de OPDIVO (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE 227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥2%) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 15: Reacciones Adversas en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doble de Platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	44	6	42	4.4
Pirexia	18	0.5	11	0.4
Edema ^b	14	0.2	12	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^c	34	4.7	10	0.4
Prurito ^d	21	0.5	3.3	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	31	2.3	26	1.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	27	1.9	16	0.7
Artralgia	13	0.9	2.5	0.2
Gastrointestinales				
Diarrea/colitis ^f	26	3.6	16	0.9
Náuseas	21	1.0	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1.0	18	2.3
Dolor abdominal ^g	10	0.2	9	0.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Disnea ^h	26	4.3	16	2.1
Tos ⁱ	23	0.2	13	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^j	21	9	10	1.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	16	0.5	1.2	0
Hipertiroidismo ^l	10	0	0.5	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^m	13	7	8	4.0

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doble de Platino (n=570)	
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.5	6	0

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.
- ^c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.
- ^d Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- ^f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- ^g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tos y tos productiva.
- ^j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- ^k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- ^l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- ^m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitiligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia

Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en ≥20% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3.8	20	0.2
Aumento de amilasa	28	9	18	1.9
Hipocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hiperpotasemia	27	3.4	22	0.4
Aumento de creatinina	22	0.9	17	0.2

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones

238

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 17: Reacciones adversas en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=359)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	49	5	40	4.9
Pirexia	14	0.6	10	0.6
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	39	4.5	27	2.0
Gastrointestinales				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea ^c	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal ^d	12	0.6	11	0.9
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^e	30	4.7	10	0.3
Prurito ^f	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	19	0.6	15	0.9
Disnea ^h	18	4.7	14	3.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ⁱ	19	0.3	3.4	0
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.6	7	0

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Mareos ^j	11	0.6	6	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteitis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.
- ^c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.
- ^d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.
- ^e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- ^f Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.
- ^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.
- ^j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 18: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
Química				
Hiperglucemia	45	7	42	2.6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4.3	24	1.2
Aumento de lipasa	31	12	10	2.2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1.2	26	0.3
Aumento de amilasa	30	7	19	1.3
Aumento de AST	30	3.5	22	0.3
Hipomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hipocalcemia	26	1.4	22	1.8
Aumento de creatinina	26	1.2	23	0.6
Hiperpotasemia	22	1.7	21	2.1

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase Estudios Clínicos]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE 057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de nivolumab (Opdivo®), siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 19 y 20 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 19: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de >5% todos los grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Reacción adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	31	0.7	24	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	10	0.2	2.0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 20: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiponatremia	35	7	34	4.9
Aumento de AST	27	1.9	13	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0.7	18	0.8
Aumento de ALT	22	1.7	17	0.5
Aumento de creatinina	18	0	13	0.5
Aumento de TSH ^b	14	N/A	6	N/A

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos):

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino se evaluó en el CHECKMATE-816, un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC resecable. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 360 mg administrado en combinación con quimioterapia doble con platino administrados cada 3 semanas por 3 ciclos; o quimioterapia doble con platino administrada cada 3 semanas por 3 ciclos.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino o quimioterapia doble con platino sola fue de 65 años (rango: 34 – 84); 72% de sexo masculino; 47% blancos, 50% asiáticos y 2% negros/afroamericanos.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino. Las reacciones adversas serias en >2% incluyeron neumonía y vómitos. No se produjeron reacciones adversas mortales en pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino.

La terapia del estudio con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 10% de los pacientes, y el 30% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (≥1%) que causaron la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino fueron reacciones anafilácticas (1.7%), lesión renal aguda (1.1%), erupción cutánea (1.1%) y fatiga (1.1%).

Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron náuseas, constipación, fatiga, disminución del apetito y erupción cutánea. Las anormalidades de laboratorio de Grado 3 o 4 más comunes (≥2%) fueron neutropenia, hiperglucemia, leucopenia, linfopenia, aumento de amilasa, anemia, trombocitopenia e hiponatremia.

Las Tablas 21 y 22 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-816.

Tabla 21: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816

Reacción adversa	OPDIVO y quimioterapia doble con platino (n=176)		Quimioterapia doble con platino (n=176)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Gastrointestinales				
Náuseas	38	0.6	45	1.1
Constipación	34	0	32	1.1
Vómitos	11	1.1	13	0.6
Generales				
Fatiga ^a	26	2.3	23	1.1
Malestar	15	0.6	14	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	20	1.1	23	2.3
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^b	20	2.3	7	0
Alopecia	11	0	15	0
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^c	13	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye erupción cutánea, dermatitis, dermatitis acniforme, dermatitis atópica, dermatitis ampulosa, erupción medicamentosa, erupción maculopapular y erupción prurítica.

^c Incluye neuropatía periférica, disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica motora y neuropatía periférica sensorial.

Tabla 22: Valores de laboratorio seleccionados que empeoraron desde la condición basal en $\geq 20\%$ de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y quimioterapia doble con platino ^a		Quimioterapia doble con platino ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hematología				
Anemia	63	3.5	70	6
Neutropenia	58	22	58	27
Leucopenia	53	5	51	11
Linfopenia	38	4.7	31	1.8
Trombocitopenia	24	2.9	22	3.0
Química				
Hiperglucemia	37	6	35	2.9
Hipomagnesemia	25	1.2	29	1.2
Hiponatremia	25	2.4	28	1.8
Aumento de amilasa	23	3.6	13	1.8
Aumento de ALT	23	0	20	1.2

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO y quimioterapia doble con platino (rango: 73 a 171 pacientes) y grupo de quimioterapia doble con platino (rango: 68 a 171 pacientes).

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable no tratado previamente [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a

244

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto nivolumab (Opdivo®) como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 23: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	43	4.3	45	6
Pirexia ^b	18	1.3	4.6	0.7
Edema ^c	17	0	8	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	38	3.3	17	1.1
Artalgia	13	1.0	1.1	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción dérmica ^e	34	2.7	11	0.4
Prurito ^f	21	1.0	1.4	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^g	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal ^h	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disnea ⁱ	27	2.3	16	3.2
Tos ^j	23	0.7	9	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	15	0	1.4	0
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^l	12	0.3	7	0
Neumonía ^m	10	4.0	4.2	2.1

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.
- ^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.
- ^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.
- ^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrotico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.
- ^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.
- ^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.
- ^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ⁱ Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- ^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.
- ^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
- ^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 24: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥20% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	53	3.7	34	1.1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0.4
Aumento de lipasa	34	13	9	0.8
Hiponatremia	32	8	21	2.9
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	0
Hiperpotasemia	30	4.1	16	0.7
Hipocalcemia	28	0	16	0
Aumento de amilasa	26	5	13	0.9
Aumento de creatinina	20	0.3	20	0.4
Hematología				
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) v grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales CHECKMATE-214

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos con

246

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase *Estudios Clínicos*]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 25 y 26 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 25: Reacciones Adversas en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	65	99	76
Generales				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0.7	17	0.6
Edema ^b	16	0.5	17	0.6
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	39	3.7	25	1.1
Prurito/prurito generalizado	33	0.5	11	0
Gastrointestinales				
Diarrea	38	4.6	58	6
Náuseas	30	2.0	43	1.5
Vómitos	20	0.9	28	2.1
Dolor abdominal	19	1.6	24	1.9
Estreñimiento	17	0.4	18	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4.0	40	2.6
Artralgia	23	1.3	16	0
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0.2	25	0.4
Díscnea/díscnea de esfuerzo	20	2.4	21	2.1
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	21	1.8	29	0.9
Sistema Nervioso				
Cefalea	19	0.9	23	0.9
Endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0.4	27	0.2

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 26: Valores de laboratorio de Grado 1-4 que empeoraron desde el valor basal^a en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214

Anormalidad de Laboratorio	Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2.1	46	1.7
Aumento de ALT	41	7	44	2.7
Aumento de AST	40	4.8	60	2.1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2.0	32	1.0
Hiperpotasemia	29	2.4	28	2.9
Hipocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hipomagnesemia	16	0.4	26	1.6
Hematology				
Anemia	43	3.0	64	9
Lymphopenia	36	5	63	14

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH $\leq$ ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento $>$ ULN en el grupo de nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma

249

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 27 y 28 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 27: Reacciones adversas en $>15\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Reacción adversa	OPDIVO y cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea	64	7	47	4.4
Náusea	27	0.6	31	0.3
Dolor abdominal ^a	22	1.9	15	0.3
Vómito	17	1.9	21	0.3
Dispepsia ^b	15	0	22	0.3
Generales				
Fatiga ^c	51	8	50	8
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad ^d	44	11	26	5
Piel y tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	40	8	41	8
Estomatitis ^e	37	3.4	46	4.4
Erupción cutánea ^f	36	3.1	14	0
Prurito	19	0.3	4.4	0
Vasculares				
Hipertensión ^g	36	13	39	14
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^h	34	0.3	30	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ⁱ	33	3.8	29	3.1
Artralgia	18	0.3	9	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.9	20	1.3
Sistema nervioso				
Disgeusia	24	0	22	0
Cefalea	16	0	12	0.6
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	20	0.3	17	0
Disfonía	17	0.3	3.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^k	20	0.3	8	0.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.
- ^c Incluye astenia.
- ^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamyl transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anormalidades en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.
- ^e Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.
- ^f Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- ^g Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.
- ^h Incluye hipotiroidismo primario.
- ⁱ Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.
- ^j Incluye tos productiva.
- ^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 28: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a en >20% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de ALT	79	9.8	39	3.5
Aumento de AST	77	7.9	57	2.6
Hipofosfatemia	69	28	48	10
Hipocalcemia	54	1.9	24	0.6
Hipomagnesemia	47	1.3	25	0.3
Hiper glucemia	44	3.5	44	1.7
Hiponatremia	43	11	36	12
Aumento de lipasa	41	14	38	13
Aumento de amilasa	41	10	28	6
Aumento de fosfatasa alcalina	41	2.8	37	1.6
Aumento de creatinina	39	1.3	42	0.6
Hiperpotasemia	35	4.7	27	1
Hipoglucemia	26	0.8	14	0.4
Hematología				
Linfopenia	42	6.6	45	10
Trombocitopenia	41	0.3	70	9.7
Anemia	37	2.5	61	4.8
Leucopenia	37	0.3	66	5.1
Neutropenia	35	3.2	67	12

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente **CHECKMATE-025**

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60

251

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). El 44% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH $< \text{ULN}$ en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH $> \text{ULN}$ en el grupo nivolumab (Opdivo®) en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 29 y 30 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 29: Reacciones adversas de Grado 1-4 en $>15\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

Reacción adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	98	56	96	62
Generales				
Fatiga ^a	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	34	0	38	0.5
Disnea/disnea de esfuerzo	27	3.0	31	2.0
Infección respiratoria superior ^b	18	0	11	0
Gastrointestinales				
Náuseas	28	0.5	29	1
Diarrea ^c	25	2.2	32	1.8
Estreñimiento	23	0.5	18	0.5
Vómitos	16	0.5	16	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^d	28	1.5	36	1.0
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	20	1.0	14	0.5
Dolor de espalda	21	3.4	16	2.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

^d Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

Tabla 30: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal^a en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Química				
Aumento de creatinina	42	2.0	45	1.6
Aumento de AST	33	2.8	39	1.6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.3	32	0.8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4.0	20	2.1
Hipocalcemia	23	0.9	26	1.3
Aumento de ALT	22	3.2	31	0.8
Hipercalemia	19	3.2	6	0.3
Lípidos				
Aumento de triglicéridos	32	1.5	67	11
Aumento de colesterol	21	0.3	55	1.4

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de nivolumab (Opdivo®) (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 31 y 32 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

254

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 31: Reacciones Adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Reacción Adversa ^a	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^b	44	0.8
Neumonía/bronconeumonía ^c	13	3.8
Congestión nasal	11	0
Generales		
Fatiga ^d	39	1.9
Pirexia	29	<1
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	36	0
Disnea/dysnea de esfuerzo	15	1.5
Gastrointestinales		
Diarrea ^e	33	1.5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1
Dolor abdominal ^f	16	<1
Estreñimiento	14	0.4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético ^g	26	1.1
Artralgia	16	<1
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción ^h	24	1.5
Prurito	20	0
Sistema Nervioso		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica ⁱ	12	<1
Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos		
Reacción relacionada con la infusión	14	<1
Endocrinos		
Hipotiroidismo/tiroiditis	12	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

^c Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

^d Incluye astenia.

^e Incluye colitis.

^f Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.

^h Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.

ⁱ Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro

pacientes discontinuaron permanentemente nivolumab (Opdivo®) debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron nivolumab (Opdivo®) (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT Alogénico tras nivolumab (Opdivo®):

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con nivolumab (Opdivo®), 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 32 sintetiza las anormalidades de laboratorio en pacientes con cHL. Las anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anormalidades de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anormalidades electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 32: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a en $\geq 10\%$ de los pacientes CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO ^a (n=266)	
	Todos los Grados (%) ^b	Grados 3-4 (%) ^b
Hematología		
Leucopenia	38	4.5
Neutropenia	37	5
Trombocitopenia	37	3.0
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2.6
Química^c		
Aumento de AST	33	2.6
Aumento de ALT	31	3.4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1.5
Hiponatremia	20	1.1
Hipopotasemia	16	1.9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1.5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1.5
Aumento de bilirrubina	11	1.5

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m², seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de nivolumab (Opdivo®) tenían ≥65 años de edad, y

257

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el 37% del grupo comparador tenían ≥ 65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $>10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Carcinoma Urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de nivolumab (Opdivo®) adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos (14.8)]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La reacción adversa sería más frecuente notificada en $\geq 2\%$ de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). Nivolumab (Opdivo®) se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Nivolumab (Opdivo®) se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 33 y 34 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 33: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

Reacción adversa	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	36	1.7	19	0.3
Prurito	30	0	16	0
Generales				
Fatiga / astenia	36	1.1	32	0.3
Pirexia	10	0.3	10	0.3
Gastrointestinales				
Diarrea ^b	30	2.8	27	1.7
Náusea	16	0.6	13	0
Dolor abdominal ^c	15	0.9	15	0.6
Constipación	13	0.3	15	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	0.6	24	0.9
Artralgia	11	0.3	13	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^e	22	6	23	9
Infección del tracto respiratorio superior ^f	16	0.3	16	0.6
Endocrinas				
Hipertiroidismo	11	0	1.1	0
Hipotiroidismo	11	0	2.3	0
Trastornos renales y urinarios				
Falla renal ^g	17	1.7	16	0.9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^h	14	0	11	0
Disnea ⁱ	11	0.3	6	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	13	0.9	7	0.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^j	11	0.3	9	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^k	11	4	8	0.6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

a Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.

b Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

c Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.

d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.

e Incluye cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.

f Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

g Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.

h Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

i Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

Tabla 34: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	36	1.7	36	2.6
Aumento de amilasa	34	8	23	3.2
Aumento de lipasa	33	12	31	10
Hiperpotasemia	32	5	30	6
Aumento de fosfatasa alcalina	24	2.3	15	0.6
Aumento de AST	24	3.5	16	0.9
Aumento de ALT	23	2.9	15	0.6
Hiponatremia	22	4.1	17	1.8
Hipocalcemia	17	1.2	11	0.9
Hipomagnesemia	16	0	9	0
Hipercalcemia	12	0.3	8	0.3
Hematología				
Linfopenia	33	2.9	27	1.5
Anemia	30	1.4	28	0.9
Neutropenia	11	0.6	10	0.3

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase Estudios Clínicos (14.9)]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los

pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 35 y 36 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 35: Reacciones Adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-142

Reacción Adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	54	5	49	6
Pirexia	24	0	36	0
Edema ^b	12	0	7	0
Gastrointestinales				
Diarrea	43	2.7	45	3.4
Dolor abdominal ^c	34	2.7	30	5
Náuseas	34	1.4	26	0.8
Vómitos	28	4.1	20	1.7
Constipación	20	0	15	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	1.4	36	3.4
Artralgia	19	0	14	0.8
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	26	0	19	0.8
Disnea	8	1	13	1.7
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^e	23	1.4	25	4.2
Prurito	19	0	28	1.7
Piel seca	7	0	11	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	20	0	9	0
Endocrinos				
Hiper glucemia	19	2.7	6	1
Hipotiroidismo	5	0	14	0.8
Hipertiroidismo	4	0	12	0
Sistema Nervioso				
Cefalea	16	0	17	1.7
Mareos	14	0	11	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	14	1.4	20	1.7
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	9	0	13	0.8
Investigaciones				
Descenso de peso	8	0	10	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 36: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-142

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	50	7	42	9
Linfopenia	36	7	25	6
Neutropenia	20	4.3	18	0
Trombocitopenia	16	1.4	26	0.9
Química				
Aumento de fosfatasa alcalina	37	2.8	28	5
Aumento de lipasa	33	19	39	12
Aumento de ALT	32	2.8	33	12
Aumento de AST	31	1.4	40	12
Hiponatremia	27	4.3	26	5
Hipocalcemia	19	0	16	0
Hipomagnesemia	17	0	18	0
Aumento de amilasa	16	4.8	36	3.4
Aumento de bilirrubina	14	4.2	21	5
Hipopotasemia	14	0	15	1.8
Aumento de creatinina	12	0	25	3.6
Hiperpotasemia	11	0	23	0.9

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase Estudios Clínicos (14.10)]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT ≤5 x ULN y un nivel de bilirrubina total <3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con nivolumab (Opdivo®) dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab se

administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab (Opdivo®) 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 37 y 38 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 37: Reacciones Adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea	53	8	26	0.6
Prurito	53	4	27	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético	41	2	36	1.9
Artralgia	10	0	8	0.6
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	39	4	27	1.3
Dolor abdominal	22	6	34	3.9
Náuseas	20	0	16	0
Ascitis	14	6	9	2.6
Constipación	14	0	16	0
Boca seca	12	0	9	0
Dispepsia	12	2	8	0
Vómitos	12	2	14	0
Estomatitis	10	0	7	0
Distensión abdominal	8	0	11	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	37	0	23	0
Disnea	14	0	13	1.9
Neumonitis	10	2	1.3	0.6
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición				
Disminución del apetito	35	2	22	1.3
Trastornos Generales				
Fatiga	27	2	38	3.2
Pirexia	27	0	18	0.6
Malestar	18	2	6.5	0
Edema	16	2	12	0
Enfermedad tipo influenza	14	0	9	0
Escalofríos	10	0	3.9	0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	22	0	11	0.6
Mareos	20	0	9	0
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	20	0	4.5	0
Insuficiencia adrenal	18	4	0.6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	20	0	7	0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	18	0	10	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático				
Anemia	10	4	19	2.6
Infecciones				
Influenza	10	2	1.9	0
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	10	0	0.6	0

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

Tabla 38: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab (n=47)		OPDIVO*	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	53	13	59	15
Anemia	43	4.3	49	4.6
Neutropenia	43	9	19	1.3
Leucopenia	40	2.1	26	3.3
Trombocitopenia	34	4.3	36	7
Química				
Aumento de AST	66	40	58	18
Aumento de ALT	66	21	48	11
Aumento de bilirrubina	55	11	36	7
Aumento de lipasa	51	26	37	14
Hiponatremia	49	32	40	11
Hipocalcemia	47	0	28	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3	44	7
Aumento de amilasa	38	15	31	6
Hipopotasemia	26	2.1	12	0.7
Hiperpotasemia	23	4.3	20	2.6
Aumento de creatinina	21	0	17	1.3
Hipomagnesemia	11	0	13	0

* El denominador usado para calcular la tasa varío de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con

placebo. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®), el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Una reacción adversa seria reportada en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 39 y 40 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 39: Reacciones Adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-577

Reacción Adversa	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacciones Adversas	96	34	93	32
Gastrointestinales				
Diarrea	29	0.9	29	0.8
Náuseas	23	0.8	21	0
Dolor abdominal ^a	17	0.8	20	1.5
Vómitos	15	0.6	16	1.2
Disfagia	13	0.8	17	3.5
Dispepsia ^b	12	0.2	16	0.4
Constipación	11	0	12	0
Generales				
Fatiga ^c	34	1.3	29	1.5
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos ^d	20	0.2	21	0.4
Disnea ^e	12	0.8	12	0.4
Dérmicas y del Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea ^f	21	0.9	10	0.4
Prurito	13	0.4	6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	13	0.4	9	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^g	21	0.6	20	0.8
Artralgia	10	0.2	8	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	15	0.9	10	0.8
Endocrinas				
Hipotiroidismo	11	0	1.5	0

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

^b Incluye reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye tos productiva.

^e Incluye disnea de esfuerzo.

^f Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Tabla 40: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-577

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de AST	27	2.1	22	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	25	0.8	18	0.8
Aumento de albúmina	21	0.2	18	0
Aumento de ALT	20	1.9	16	1.2
Aumento de amilasa	20	3.9	13	1.3
Hiponatremia	19	1.7	12	1.2
Hiperpotasemia	17	0.8	15	1.6
Hipopotasemia	12	1	11	1.2
Aumento de transaminasas ^b	11	1.5	6	1.2
Hematología				
Linfopenia	44	17	35	12
Anemia	27	0.8	21	0.4
Neutropenia	24	1.5	23	0.4

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

^b Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (Opdivo®) 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

Nivolumab (Opdivo®) y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. Nivolumab (Opdivo®) y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 41 y 42 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 41: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-648

Reacción adversa	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales						
Náuseas	65	4.2	22	0.6	56	2.6
Constipación	44	1.0	20	0.3	43	1.0
Estomatitis ^a	44	9	11	0.6	35	3.0
Diarrea	29	2.9	22	1.9	20	2.0
Vómitos	23	2.3	15	1.6	19	3.0
Disfagia	14	7	12	5	12	4.9
Dolor abdominal ^b	13	1.9	10	0.9	11	0.7
Metabolismo y nutrición						
Disminución del apetito	51	7	17	4.0	50	6
Generales						
Fatiga ^c	47	3.5	28	2.5	41	4.9
Pirexia ^d	19	0.3	23	0.9	12	0.3
Edema ^e	16	0	7	0	13	0
Sistema nervioso						
Neuropatía periférica ^f	18	1.3	2.8	0	13	1.0
Psiquiátricas						
Insomnio	16	0	8	0	10	0.3
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^g	16	0.6	31	3.1	7	0
Prurito	11	0	17	0.9	3.6	0
Alopecia	10	0			11	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas						
Tos ^h	16	0.3	13	0.3	13	0.3
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ⁱ	13	5	14	8	10	2.6
Endocrinas						
Hipotiroidismo	7	0	14	0	0.3	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0.6	12	1.9	11	1.0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^j	11	0.3	14	0.6	8	0.3

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 42: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología						
Anemia	81	21	52	7	66	14
Linfopenia	67	23	50	13	44	8
Neutropenia	61	18	13	1.3	48	13
Leucopenia	53	11			39	5
Trombocitopenia	43	3.3	12	1.0	29	2.8
Química						
Hiponatremia	52	15	45	11	40	8
Hipocalcemia	43	3.0	32	0	23	0.7
Aumento de creatinina	41	2.3	15	0.7	31	0.7
Hipomagnesemia	35	1.7	15	0	25	1.8
Hiperglucemia	34	0	43	4.3	36	0.8
Hiperpotasemia	33	2.3	23	1.6	24	0.7
Hipopotasemia	29	9	19	5	17	6
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1.3	31	3.3	15	0
Aumento de AST	23	3.3	39	6	11	1.4
Aumento de ALT	23	2.3	33	6	8	0.7
Hipoglucemia	18	0.4	15	1.2	7	0
Hipercalcemia	11	2.6	15	2.0	8	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (Opdivo®) 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.

271

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Nivolumab (Opdivo®) 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia. Se discontinuó nivolumab (Opdivo®) y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 43 y 44 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 43: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia - CHECKMATE-649

Reacción adversa	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	99	69	98	59
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^a	53	7	46	4.8
Cefalea	11	0.8	6	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	48	3.2	44	3.7
Diarrea	39	5	34	3.7
Vómitos	31	4.2	29	4.2
Dolor abdominal ^b	27	2.8	24	2.6
Constipación	25	0.6	21	0.4
Estomatitis ^c	17	1.8	13	0.8
Generales				
Fatiga ^d	44	7	40	5
Pirexia ^e	19	1.0	11	0.4
Edema ^f	12	0.5	8	0.1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	29	3.6	26	2.5
Hipoalbuminemia ^g	14	0.3	9	0.3
Investigaciones				
Disminución del peso	17	1.3	15	0.7
Aumento de lipasa	14	7	8	3.7
Aumento de amilasa	12	3.1	5	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^h	20	1.3	14	2.0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ⁱ	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	13	1.5	12	0.8
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	13	0.1	9	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^k	10	0.1	7	0.1

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

^d Incluye astenia.

^e Incluye fiebre asociada a tumor.

^f Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^g Incluye disminución de albúmina en sangre.

^h Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

ⁱ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 44: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a ocurridas en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-649

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Neutropenia	73	29	62	23
Leucopenia	69	12	59	9
Trombocitopenia	68	7	63	4.4
Anemia	59	14	60	10
Linfopenia	59	12	49	9
Química				
Aumento de AST	52	4.6	47	1.9
Hipocalcemia	42	1.6	37	1.0
Hiper glucemia	41	3.9	38	2.7
Aumento de ALT	37	3.4	30	1.9
Hiponatremia	34	6	24	5
Hipopotasemia	27	7	24	4.8
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	2.0
Aumento de creatinina	15	1.0	9	0.5
Hiperpotasemia	14	1.4	11	0.7
Hipoglucemia	12	0.7	9	0.2
Hipernatremia	11	0.5	7.1	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra nivolumab (Opdivo®) con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 26% (132/516) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con nivolumab

(Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por nivolumab (Opdivo®) cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de nivolumab (Opdivo®). Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica*], nivolumab (Opdivo®) puede causar daño fetal cuando es

administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría [véase Datos]. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de nivolumab (Opdivo®) probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de nivolumab (Opdivo®) en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en Animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en Período de Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de nivolumab (Opdivo®).

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar nivolumab (Opdivo®) [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Anticoncepción

Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses luego de la última dosis.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de nivolumab (Opdivo®) en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en los ensayos CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, y CHECKMATE-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio CHECKMATE-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE- 141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir nivolumab (Opdivo®) administrado con ipilimumab en el CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75

años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase Estudios Clínicos (14.3)].

De los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el 9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 1581 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

De los 179 pacientes aleatorizados para recibir OPDIVO 360 mg en combinación con quimioterapia doble con platino cada 3 semanas por 3 ciclos en el estudio CHECKMATE-816, el 48% tenía 65 años o más, y el 6% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores y menores de 65 años.

Sobredosis:

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

Finalmente, la Sala recomienda que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima ***“ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”***.

3.4.2.2. ENTYVIO®

Expediente : 20085224
Radicado : 20231034473 / 20241202562 / 20251046045
Fecha : 09/08/2024
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab. Tras la reconstitución, cada ml contiene 60 mg de vedolizumab.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Colitis ulcerativa: vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFA).

Enfermedad de Crohn: vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFA).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024007462 emitido mediante Acta No. 08 de 2024 numeral 3.4.2.5. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS versión 8 (V8) allegado mediante radicado 20231034473
- IPP Versión CCDS versión 8 (V8) allegado mediante radicado 20231034473

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20231034473 / 20241202562 / 20251046045 en que da respuesta al Auto No. 2024007462 emitido mediante Acta No. 08 de 2024 numeral 3.4.2.5. SEMNNIMB, para vedolizumab cada vial contiene 300 mg / cada ml contiene 60 mg de vedolizumab polvo estéril para reconstituir a solución inyectable Entyvio®, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

El interesado en respuesta a la pregunta sobre la validez del mPDAI como variable principal de desenlace, argumenta que el índice PDAI es el sistema de puntuación más utilizado para diagnosticar pouchitis y ha sido considerado el estándar de referencia en ensayos clínicos (Samaan, 2018; Sandborn, 1994). Aunque no está completamente validado, su uso es aceptado por diferentes agencias de referencia.

Menciona que el mPDAI surge como una versión simplificada del PDAI, excluyendo la biopsia endoscópica e histología. Su validación frente al PDAI mostró una alta precisión diagnóstica (AUC: 0.995; sensibilidad: 97%; especificidad: 100%) (Shen, 2003). Además, biomarcadores como la calprotectina fecal han mostrado correlaciones aceptables con ambos índices (Sedano, 2022). Señala que en el estudio Vedolizumab-4004, el criterio principal fue modificado de PDAI a mPDAI en la enmienda del protocolo de abril de 2017, debido a la calidad variable de las muestras histológicas. Ambos índices fueron recogidos y analizados, mostrando beneficios clínicos similares con vedolizumab frente a placebo, concluyendo que el mPDAI ha demostrado una sensibilidad y especificidad comparables al PDAI, y ambos han evidenciado eficacia clínica en el estudio mencionado.

En relación con la relevancia clínica de la diferencia en el mPDAI, el interesado argumenta que, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en siete de las ocho evaluaciones de calidad de vida (CV), los instrumentos utilizados (IBDQ y CGQL) no fueron diseñados ni validados específicamente para pacientes con pouchitis crónica, lo que limita la interpretación de estos resultados. A pesar de ello, se evidenció una mejora progresiva en la remisión del IBDQ en el grupo tratado con vedolizumab, alcanzando una diferencia de 24 puntos porcentuales frente al placebo en la semana 34. De forma similar, el análisis post-hoc del CGQL mostró una mayor proporción de respondedores en el grupo vedolizumab, con diferencias comparables a las observadas en la remisión por mPDAI. Refiere que el desenlace principal del estudio fue la remisión por mPDAI en la semana 14, y los secundarios incluyeron remisión por PDAI, respuesta parcial por mPDAI, y cambios en los puntajes de CV. Vedolizumab mostró superioridad frente a placebo en los desenlaces clínicos primarios y secundarios relacionados con mPDAI y PDAI, aunque los cambios medios en las puntuaciones de CV no fueron significativos. Concluye al respecto que el estudio demostró un beneficio clínico consistente de vedolizumab en pouchitis crónica, respaldado por diferencias relevantes en mPDAI y remisión por IBDQ.

En respuesta a la solicitud de información sobre seguimiento prolongado en el estudio Vedolizumab-4004, se indica que, además del seguimiento clínico hasta la semana 48, se realizó un cuestionario telefónico de seguridad a los 6 meses posteriores a la última dosis (semana 56), enfocado en eventos relevantes como infecciones graves, embarazo, displasia colorrectal, cáncer, cirugías relacionadas con EII y LMP. Menciona que este cuestionario, de tipo sí/no, no fue diseñado para comparaciones formales ni se incluyó en el CRF ni en el informe clínico (CSR). De los 102 participantes, 86 completaron el cuestionario, sin reportarse eventos adversos nuevos. Los 16 restantes no pudieron ser contactados. Expone que no se identificaron nuevas señales de seguridad durante el estudio, y el perfil observado fue consistente con el ya conocido para vedolizumab y que no se realizó otro tipo de seguimiento adicional más allá del cuestionario telefónico.

Analizada la información allegada, la sala considera que los argumentos presentados por el interesado son consistentes y respaldados por la evidencia allegada, y por tanto recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones:

Colitis ulcerativa

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticosteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Enfermedad de Crohn

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticosteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Reservoritis (Pouchitis)

Vedolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con reservoritis activa crónica de moderada a grave, que han sido sometidos a proctocolectomía y anastomosis anal de la bolsa ileal por colitis ulcerosa, y han tenido una respuesta inadecuada o pérdida de respuesta al tratamiento antibiótico.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas a partir de entonces. La terapia para pacientes con colitis ulcerativa debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la semana 141 (ver

Propiedades Farmacodinámicas). Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10. En pacientes que respondan se debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 14. La terapia para pacientes con Enfermedad de Crohn debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la Semana 141 (ver Propiedades Farmacodinámicas, 5.1). Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Corticosteroides

En aquellos pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Repetición del tratamiento

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de reiniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar su administración cada cuatro semanas (ver Propiedades Farmacodinámicas, 5.1). El periodo de interrupción del tratamiento en estudios clínicos tuvo una duración de hasta un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de acontecimientos adversos o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab.

Reservoritis

La pauta de tratamiento recomendada de vedolizumab intravenoso es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa a las cero, dos y seis semanas y, a partir de entonces, cada ocho semanas.

Debe considerarse la interrupción del tratamiento si no se observan indicios de beneficio terapéutico al cabo de 14 semanas de tratamiento con vedolizumab

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes adultos con reservoritis, vedolizumab se ha coadministrado con antibióticos (ver propiedades farmacodinámicas). No se ha estudiado la farmacocinética de vedolizumab en pacientes con reservoritis (ver propiedades farmacocinéticas).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CCDS versión 8 (V8) y la información para prescribir Versión CCDS versión 8 (V8) allegados mediante Radicado 20231034473.

Siendo las 16:00 del día 05 de septiembre de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual