



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 03 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 25, 26, 27, 28 y 29 DE ENERO DE 2021

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Cristián Gómez Delgadillo
Sindy Pahola Pulgarín Madrigal
Edwin Leonardo López Ortega
Diana Milena Calderón Noreña

Invitados:

Joseph Sebastián Cepeda Santamaría*

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

* Asistencia: 26 y 29 de enero

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB

Acta No. 01 de 2021 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. EVRENZO® 20mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192228

Radicado : 20201210069

Fecha : 10/11/2020

Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido na relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición).

Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1,73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones, comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a < 1/10), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a < 1/100), raro ($\geq 1/10,000$ a < 1/1,000), muy raro (<1/10,000), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los



niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE. La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietileno glicol-epoetina beta.

Titulación y dosis de mantenimiento

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la dosis Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201210069
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201210069

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Explicar el hallazgo de mayor mortalidad, trombosis venosa profunda, trombosis de los accesos vasculares y falla renal aguda en los pacientes que recibieron el medicamento vs. los que recibieron el placebo y la tendencia en mayor mortalidad en los pacientes que recibieron roxadustat vs. epoetina alfa en algunos de los estudios.

-Explicar las consecuencias de los efectos farmacodinámicos del roxadustat sobre el equilibrio hidroelectrolítico y su repercusión en los aspectos de seguridad.

-Explicar la relevancia clínica de la diferencia encontrada en las evaluaciones de calidad de vida en comparación con placebo y epoetina alfa.

-Allegar PSUR

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Presentar datos con mayores tiempos de seguimiento.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, una vez revisada la versión 1.0 del Anexo de Colombia que acompaña la versión 1.0 del PGR global del producto Evrenzo, se solicita:

1. incluir en los riesgos importantes: hipertensión arterial, crisis hipertensiva, falla renal aguda y eventos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés) con sus respectivas actividades de farmacovigilancia y medidas de minimización.
2. Allegar los cuestionarios de seguimientos mencionados en las actividades de farmacovigilancia de rutina.
3. Realizar una propuesta de farmacovigilancia activa para llevar a cabo en Colombia.

3.1.1.2. EVRENZO® 50mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192634
Radicado : 20201215107
Fecha : 18/11/2020
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido na relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición).

Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1,73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9



Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la dosis Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201215107
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201215107

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Explicar el hallazgo de mayor mortalidad, trombosis venosa profunda, trombosis de los accesos vasculares y falla renal aguda en los pacientes que recibieron el medicamento vs. los que recibieron el placebo y la tendencia en mayor mortalidad en los pacientes que recibieron roxadustat vs. epoetina alfa en algunos de los estudios.

-Explicar las consecuencias de los efectos farmacodinámicos del roxadustat sobre el equilibrio hidroelectrolítico y su repercusión en los aspectos de seguridad.

-Explicar la relevancia clínica de la diferencia encontrada en las evaluaciones de calidad de vida en comparación con placebo y epoetina alfa.

-Allegar PSUR

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Presentar datos con mayores tiempos de seguimiento.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, una vez revisada la versión 1.0 del Anexo de Colombia que acompaña la versión 1.0 del PGR global del producto Evrenzo, se solicita:

- 1. incluir en los riesgos importantes: hipertensión arterial, crisis hipertensiva, falla renal aguda y eventos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés) con sus respectivas actividades de farmacovigilancia y medidas de minimización.**
- 2. Allegar los cuestionarios de seguimientos mencionados en las actividades de farmacovigilancia de rutina.**
- 3. Realizar una propuesta de farmacovigilancia activa para llevar a cabo en Colombia.**

3.1.1.3. EVRENZO® 70mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192767
Radicado : 20201217018
Fecha : 19/11/2020
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 70 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido na relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición).

Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1,73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9



Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la dosis Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201217018
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201217018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Explicar el hallazgo de mayor mortalidad, trombosis venosa profunda, trombosis de los accesos vasculares y falla renal aguda en los pacientes que recibieron el medicamento vs. los que recibieron el placebo y la tendencia en mayor mortalidad en los pacientes que recibieron roxadustat vs. epoetina alfa en algunos de los estudios.

-Explicar las consecuencias de los efectos farmacodinámicos del roxadustat sobre el equilibrio hidroelectrolítico y su repercusión en los aspectos de seguridad.

-Explicar la relevancia clínica de la diferencia encontrada en las evaluaciones de calidad de vida en comparación con placebo y epoetina alfa.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Allegar PSUR

-Presentar datos con mayores tiempos de seguimiento.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, una vez revisada la versión 1.0 del Anexo de Colombia que acompaña la versión 1.0 del PGR global del producto Evrenzo, se solicita:

1. incluir en los riesgos importantes: hipertensión arterial, crisis hipertensiva, falla renal aguda y eventos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés) con sus respectivas actividades de farmacovigilancia y medidas de minimización.
2. Allegar los cuestionarios de seguimientos mencionados en las actividades de farmacovigilancia de rutina.
3. Realizar una propuesta de farmacovigilancia activa para llevar a cabo en Colombia.

3.1.1.4. EVRENZO® 100mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192629
Radicado : 20201215050
Fecha : 18/11/2020
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido na relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes-años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición).

Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1,73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia amentada de convulsiones,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la dosis Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201215050
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201215050

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Explicar el hallazgo de mayor mortalidad, trombosis venosa profunda, trombosis de los accesos vasculares y falla renal aguda en los pacientes que recibieron el medicamento vs. los que recibieron el placebo y la tendencia en mayor mortalidad en los pacientes que recibieron roxadustat vs. epoetina alfa en algunos de los estudios.

-Explicar las consecuencias de los efectos farmacodinámicos del roxadustat sobre el equilibrio hidroelectrolítico y su repercusión en los aspectos de seguridad.

-Explicar la relevancia clínica de la diferencia encontrada en las evaluaciones de calidad de vida en comparación con placebo y epoetina alfa.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Allegar PSUR

-Presentar datos con mayores tiempos de seguimiento.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, una vez revisada la versión 1.0 del Anexo de Colombia que acompaña la versión 1.0 del PGR global del producto Evrenzo, se solicita:

1. incluir en los riesgos importantes: hipertensión arterial, crisis hipertensiva, falla renal aguda y eventos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés) con sus respectivas actividades de farmacovigilancia y medidas de minimización.
2. Allegar los cuestionarios de seguimientos mencionados en las actividades de farmacovigilancia de rutina.
3. Realizar una propuesta de farmacovigilancia activa para llevar a cabo en Colombia.

3.1.1.5. EVRENZO® 150mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192637
Radicado : 20201215126
Fecha : 18/11/2020
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido na relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes-años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición). Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1,73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9



Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la dosis Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201215126
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201215126

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Explicar el hallazgo de mayor mortalidad, trombosis venosa profunda, trombosis de los accesos vasculares y falla renal aguda en los pacientes que recibieron el medicamento vs. los que recibieron el placebo y la tendencia en mayor mortalidad en los pacientes que recibieron roxadustat vs. epoetina alfa en algunos de los estudios.

-Explicar las consecuencias de los efectos farmacodinámicos del roxadustat sobre el equilibrio hidroelectrolítico y su repercusión en los aspectos de seguridad.

-Explicar la relevancia clínica de la diferencia encontrada en las evaluaciones de calidad de vida en comparación con placebo y epoetina alfa.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Allegiar PSUR

-Presentar datos con mayores tiempos de seguimiento.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, una vez revisada la versión 1.0 del Anexo de Colombia que acompaña la versión 1.0 del PGR global del producto Evrenzo, se solicita:

- 1. incluir en los riesgos importantes: hipertensión arterial, crisis hipertensiva, falla renal aguda y eventos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés) con sus respectivas actividades de farmacovigilancia y medidas de minimización.**
- 2. Allegar los cuestionarios de seguimientos mencionados en las actividades de farmacovigilancia de rutina.**
- 3. Realizar una propuesta de farmacovigilancia activa para llevar a cabo en Colombia.**

3.1.1.6. RINVOQ™

Expediente : 20188308
Radicado : 20201162836 / 20201196064
Fecha : 23/10/2020
Interesado : Abbvie S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 15 mg de Upadacitinib

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 15.2 Lista de excipientes
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección oportunista o seria
- que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Interrumpir RINVOQ si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir RINVOQ si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RINVOQ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente.

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual.

Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TB antes de iniciar la terapia.

Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva.

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos.

Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Malignidad

El riesgo de malignidades, incluyendo linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. Se desconoce el efecto de la terapia con RINVOQ en las malignidades.

Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RINVOQ. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC, por sus siglas en inglés) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado casos de NMSC en pacientes tratados con RINVOQ. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluido RINVOQ. Si se presentan características clínicas de TVP / EP, los pacientes deben ser evaluados de inmediato, seguido de un tratamiento adecuado. Algunos de estos eventos pueden ser graves y conducir a la muerte.

Toxicidad embrionaria y fetal

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

Parámetros del laboratorio

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

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

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL. La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

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

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo. Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos. Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

Productos medicinales inmunodepresores

La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y FARMes biológicos u otros inhibidores de la cinasa Janus (JAK) no se ha evaluado en estudios clínicos y no se recomienda debido a que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con RINVOQ, aunque no se conoce el papel de la inhibición de JAK en éstos. En dichos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoide estaban recibiendo terapia de base con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 añospaciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 1607 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre (CPK) ALT aumentado AST aumentado Aumento de peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa para el grupo de RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad excluyendo el NMSC para el grupo con RINVOQ 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 0.8 por 100 años de paciente.

Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ 15 mg en comparación con un evento (0.1 %) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de VTE (0.2 %) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de VTE para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con el 1.9 % y el 0.9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la Semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Elevaciones de la creatina-fosfoquinasa

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfoquinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

Neutropenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

Anemia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/dL en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ 15 mg como en el grupo con placebo. Se debe realizar seguimiento de marcadores de anemia.

Dermatitis atópica

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 2893 pacientes con dermatitis atópica fueron tratados con RINVOQ en estudios clínicos, lo que representa aproximadamente 2096 años-paciente de exposición, de los cuales 614 estuvieron expuestos por al menos un año. En los tres estudios globales de fase 3, 1238 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 246 estuvieron expuestos por al menos un año y 1242 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 263 estuvieron expuestos por al menos un año.

Se integraron cuatro estudios globales controlados con placebo (un estudio de fase 2 y tres estudios de fase 3) (899 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día, 906 pacientes con RINVOQ 30 mg una vez al día y 920 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con placebo hasta por 16 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas que se indica a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal ^c	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
^a Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores ^b Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral ^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal			

El perfil de seguridad de RINVOQ con tratamiento a largo plazo fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16.

Reacciones Adversas Específicas

Infecciones

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 39 % y del 43 %, respectivamente, en comparación con el 30 % del grupo placebo. La tasa a largo plazo de infecciones para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 123.7 y 139.1 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección seria durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0.6 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones serias de los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.4 y 3.4 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente. La infección seria informada con mayor frecuencia fue neumonía.

Tuberculosis

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos controlados con placebo durante 16 semanas, no se notificaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. La tasa general a largo plazo de tuberculosis para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

Todas las infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zóster) notificadas en los estudios globales de AD fue eccema herpético. En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de eccema herpético durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.7 % y del 0.8 %, respectivamente, en comparación con el 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de eccema herpético para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.1 y 2.2 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 3.8 y 5.3 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de malignidades, excluyendo NMSC, durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de malignidades, excluyendo NMSC, para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0 y 0.7 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

No se notificaron casos de perforaciones intestinales en ninguno de los grupos de tratamiento.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo durante 16 semanas, no se presentaron eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con 1 evento (0.1 %) en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa para el tratamiento de RINVOQ en todos los estudios clínicos de AD fue <0.1 por cada 100 años-paciente.

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, se observó en el 0.7 %, el 1.4 % y el 1.1% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estos ensayos, los niveles elevados de aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición se observaron en el 1.2 %, 1.1 % y el 0.9 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de niveles elevados de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia del aumento de ALT/AST permaneció estable en el tiempo, incluyendo los estudios de extensión a largo plazo.

Niveles elevados de lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos relacionados con la dosis en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. En estudios controlados de hasta 16 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Después de la semana 16 se observaron pequeños incrementos en el colesterol LDL.

Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, se observaron incrementos relacionados con la dosis en los valores de creatinina fosfocinasa (CPK). Los niveles elevados de CPK >5 x (ULN) se notificaron en el 3.3 %, 4.4 % y el 1.7 % de los pacientes durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los aumentos >5 x ULN fueron transitorios y no requirieron discontinuación del tratamiento.

Neutropenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones relacionadas con la dosis en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.4 %, 1.3 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permaneció estable a un valor menor que el valor basal en el tiempo, incluso con la terapia extendida.

Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.1 %, 0.3 % y 0.1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En los estudios controlados con placebo, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dL en al menos una medición se presentaron en el 0 %, 0.1 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes entre los 12 y los 17 años de edad, pesando al menos 40 kg y con dermatitis atópica fueron tratados en los estudios de fase 3. El perfil de seguridad para RINVOQ 15 mg fue similar en adolescentes y adultos.

Interacciones

Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol). RINVOQ 15 mg una vez al día debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4. No se recomienda la dosis de RINVOQ 30 mg una vez al día para pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4.

Inductores fuertes de la CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4 (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQ. Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones específicas

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátrica

Dermatitis atópica

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

Artritis reumatoide

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

Geriátrica

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

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal.

No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Dosificación recomendada

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día. RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARMES sintéticos convencionales.

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg o 30 mg una vez al día para adultos. Considerar la selección de la dosis con base en la condición individual del paciente.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adolescentes que pesan al menos 40 kg. RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

Terapias tópicas concomitantes

RINVOQ se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Los inhibidores tópicos de calcineurina se pueden usar en áreas sensibles como el rostro, el cuello, y las áreas intertriginosas y genitales.

Administración

Las tabletas de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.

Las tabletas de RINVOQ deben tragarse enteras. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

Inicio de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC) inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) inferior a 1000 células/mm³ o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, debe tomarse tan pronto como sea posible. La dosis subsiguiente debe tomarse a la hora programada regularmente.

Interrupción de la dosis

El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección.

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es <1000 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es <500 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor.
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es <8 g/dL y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátrica

Dermatitis atópica

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

Artritis reumatoide

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal.

No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica sin fines de Registro Sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201162836

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los resultados definitivos sobre eficacia y seguridad, incluida calidad de vida de los estudios en curso dado de que se trata de un medicamento para una enfermedad crónica de tratamiento a largo plazo, y el interesado solo allega resultados de seguimiento a 16 y 24 semanas. Adicionalmente, la Sala considera necesario que el interesado allegue estudios con comparador activo.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 SARCLISA®

Expediente : 20169634
Radicado : 20191179531 / 20191211686 / 20201200701
Fecha : 29/10/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada mL contiene 20mg de Isatuximab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Sarclisa® está indicado, en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) que han recibido al menos dos terapias previas incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.

Contraindicaciones:

Sarclisa® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Isatuximab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones a la infusión

Se han observado reacciones a la infusión (IR), principalmente leves o moderadas, en el 38,2 % de los pacientes tratados con Sarclisa. Todas las IR empezaron durante la primera infusión de Sarclisa y se resolvieron el mismo día en la mayoría de los pacientes. Los síntomas más frecuentes de una IR incluyeron disnea, tos, escalofríos y náuseas. Los signos y síntomas graves más frecuentes incluyeron hipertensión y disnea.

Para reducir el riesgo y la gravedad de las IR, debe medicarse previamente a los pacientes antes de la infusión de Sarclisa con acetaminofén, antagonistas de H2 o inhibidores de la bomba de protones, difenhidramina o equivalente; la dexametasona debe usarse como premedicación y como tratamiento contra el mieloma. Deben controlarse con frecuencia los signos vitales durante toda la infusión de Sarclisa. Cuando sea necesario, interrumpa la infusión de Sarclisa y proporcione medidas de atención médica y de apoyo adecuadas. En caso de que los síntomas no mejoren después de la interrupción de la infusión de Sarclisa, vuelvan a aparecer después de una mejoría inicial con los medicamentos apropiados, requieran hospitalización o sean potencialmente mortales, interrumpa permanentemente la administración de Sarclisa e implemente el manejo adecuado.

Interferencia con pruebas serológicas (prueba de antiglobulina indirecta)

Sarclisa se une a CD38 en los glóbulos rojos (GR) y puede dar lugar a un falso resultado positivo en la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta). En ICARIA-MM, la prueba de antiglobulina indirecta fue positiva durante el tratamiento con Isa-Pd en 67,7 % de los pacientes evaluados. En pacientes con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina indirecta, se administraron transfusiones de sangre sin evidencia de hemólisis. La tipificación ABO/RhD no se vio afectada por el tratamiento con Sarclisa. Para evitar posibles problemas con la transfusión de glóbulos rojos, deben realizarse pruebas de tipo de sangre y selección a los pacientes tratados con Sarclisa antes de la primera infusión de Sarclisa. Puede considerarse la fenotipificación antes de comenzar el tratamiento con Sarclisa según la práctica local. Si el tratamiento con Sarclisa ya ha comenzado, debe informarse al banco de sangre que el paciente está recibiendo Sarclisa y que la interferencia de Sarclisa con las pruebas de compatibilidad sanguínea se puede resolver mediante el uso de glóbulos rojos tratados con ditiotreitol (DTT). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles con ABO/RhD sin prueba cruzada de acuerdo con las prácticas locales del banco de sangre.

Neutropenia

Se ha observado neutropenia de grado 3-4 informada como alteraciones de laboratorio (84,9 %) y complicaciones neutropénicas (30,3 %) en pacientes tratados con Sarclisa.

Controle el recuento completo de células sanguíneas periódicamente durante el tratamiento. Puede considerarse la profilaxis con antibióticos, antifúngicos y antivirales durante el tratamiento. Controle a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. No se recomiendan reducciones de la dosis de Sarclisa. Es posible que sean

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



necesarios retrasos de la dosis de Sarclisa y el uso de factores estimulantes de colonias (p. ej. G-CSF) para permitir la mejoría del recuento de neutrófilos.

Interferencia con la evaluación de la respuesta

Sarclisa es un anticuerpo monoclonal kappa IgG que se puede detectar incidentalmente tanto en los ensayos de electroforesis de proteínas séricas (serum protein electrophoresis, SPE) como de inmunofijación (IFE) que se usan para el monitoreo clínico de la proteína M endógena. Esta interferencia puede afectar la exactitud de la determinación de la respuesta completa en algunos pacientes con proteína de mieloma kappa de la IgG. Se evaluó a veintidós pacientes en el grupo de Isa-Pd que cumplieron con los criterios de VGPR con positividad de inmunofijación residual solamente para detectar interferencia. Las muestras de suero de estos pacientes se evaluaron por espectrometría de masas para separar la señal de Sarclisa de la señal de proteína M de mieloma. En 11 de 22 pacientes, no hubo niveles detectables de proteína M de mieloma residual en el nivel de sensibilidad de la prueba de inmunofijación (25 mg/dl); 10 de los 11 pacientes tenían mieloma de subtipo IgG en el inicio, lo que demuestra la interferencia de Sarclisa en el ensayo de inmunofijación.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Se usan las siguientes categorías de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10\ 000$); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas relevantes se presentan en orden decreciente de seriedad.

Terapia combinada con Sarclisa con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas en mieloma múltiple

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se describen en esta sección se basan en ICARIA-MM, un ensayo clínico aleatorizado, abierto en pacientes con mieloma múltiple tratado previamente. En ICARIA-MM, se administró Sarclisa de 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona. Para la evaluación de reacciones adversas, se comparó Sarclisa combinado con pomalidomida y dexametasona con pomalidomida y dexametasona.

Las reacciones adversas más frecuentes (en ≥ 20 % de pacientes tratados con Isa-Pd) fueron neutropenia (anomalía en análisis de laboratorio, 96,1 % con Isa-Pd frente a 93,2 % con Pd), reacciones a la infusión (38,2 % con Isa-Pd frente a 0 % con Pd), neumonía (30,9 % con Isa-Pd frente a 22,8 % con Pd), infección de las vías respiratorias superiores (28,3 % con Isa-Pd frente a 17,4 % con Pd), diarrea (25,7 % con Isa-Pd frente a 19,5 % con Pd) y bronquitis (23,7 % con Isa-Pd frente a 8,7 % con Pd). Las reacciones adversas serias más frecuentes (en ≥ 5 % de los pacientes) fueron neumonía (9,9 % con Isa-Pd frente a 5,4 % con Pd) y neutropenia febril (6,6 % con Isa-Pd frente a 2,0 % con Pd).

Se informó la interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en 11 pacientes (7,2 %) tratados con Sarclisa de 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Isa-Pd) y en 19 pacientes (12,8 %) tratados con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Pd).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 1 y 2 presentan las reacciones adversas observadas durante el período de tratamiento en 301 pacientes con mieloma múltiple, tratados con Sarclisa de 10 mg/kg en

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Isa-Pd) frente a pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Pd).

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y $\geq 5\%$ mayores en el grupo de Isa-Pd frente al grupo de Pd del estudio ICARIA-MM

Clase de órgano o sistema principal Término preferido	Sarclisa + pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 152) n (%)			Pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 149) n (%)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Reacción a la infusión	58 (38,2)	2 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0
Infecciones e infestaciones						
Neumonía^a	47 (30,9)	33 (21,7)	5 (3,3)	34 (22,8)	24 (16,1)	4 (2,7)
Infección de las vías respiratorias superiores	43 (28,3)	5 (3,3)	0	26 (17,4)	1 (0,7)	0
Bronquitis	36 (23,7)	5 (3,3)	0	13 (8,7)	1 (0,7)	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático						
Neutropenia febril	18 (11,8)	16 (10,5)	2 (1,3)	3 (2,0)	2 (1,3)	1 (0,7)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						
Disnea	23 (15,1)	6 (3,9)	0	15 (10,1)	2 (1,3)	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	39 (25,7)	3 (2,0)	0	29 (19,5)	1 (0,7)	0
Náuseas	23 (15,1)	0	0	14 (9,4)	0	0
Vómitos	18 (11,8)	2 (1,3)	0	5 (3,4)	0	0

a El término neumonía es una agrupación de los siguientes términos: neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por Haemophilus influenzae, neumonía por influenza, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, neumonía por cándida, neumonía bacteriana, infección por Haemophilus influenzae, infección pulmonar, neumonía fúngica y neumonía por Pneumocystis jirovecii.

MedDRA 21.0

Tabla 2: Anomalías en análisis de laboratorio de hematología surgidas durante el tratamiento en pacientes que recibieron el tratamiento con Isa-Pd frente al tratamiento con Pd: iCARIA-MM

Parámetro de laboratorio	Sarclisa + pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 152) n (%) ^a			Pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 149) n (%) ^a		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Anemia	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Linfopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocitopenia	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

^a El denominador utilizado para el cálculo del porcentaje es la cantidad de pacientes con al menos 1 evaluación de la prueba de laboratorio durante el período de observación considerado.

Versión de CTCAE: 4.03

Descripción de reacciones adversas selectas

Reacciones a la infusión

En el estudio ICARIA-MM, se informaron reacciones a la infusión (IR, definidas como reacciones adversas asociadas con las infusiones de Sarclisa, con una aparición por lo general en el plazo de 24 horas desde el inicio de la infusión) en 58 pacientes (38,2 %) tratados con Sarclisa. Todos los pacientes que experimentaron IR, las experimentaron durante la primera infusión de Sarclisa, con 3 pacientes (2,0 %) que también tuvieron IR en su segunda infusión y 2 pacientes (1,3 %) en su cuarta infusión. Se informaron IR de grado 1 en 3,9 %, de grado 2 en 31,6 %, de grado 3 en 1,3 %, y de grado 4 en 1,3 % de los pacientes. Los signos y síntomas de las IR de grado 3 o superiores incluyeron disnea, hipertensión y broncoespasmo. La incidencia de interrupciones de la infusión a causa de reacciones a la infusión fue del 28,9 %. La mediana del tiempo hasta la interrupción de la infusión fue de 55 minutos. La mediana de la duración de la infusión de Sarclisa fue de 3,3 horas durante la primera infusión y de 2,8 horas para las infusiones posteriores.

En un estudio por separado (TCD14079 Parte B) con Sarclisa de 10 mg/kg administrado a partir de un volumen de infusión fija de 250 ml en combinación con Pd, se informaron IR (todas de grado 2) en el 47,1 % de los pacientes, en la primera administración, el día de la infusión. La mediana de la duración de la infusión fue de 3,94 horas para la primera infusión, 1,88 horas para la segunda infusión y 1,25 horas a partir de la tercera infusión en adelante. En general, el perfil de seguridad de Sarclisa de 10 mg/kg administrado como un volumen de infusión fija de 250 ml fue similar al de Sarclisa tal y como se administró en el estudio ICARIA-MM.

Infecciones

En el estudio ICARIA-MM, la incidencia de infecciones de grado 3 o superior fue del 42,8 %. La neumonía fue la infección grave informada con más frecuencia y se informó el grado 3 en el 21,7 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd en comparación con el 16,1 % en el grupo de Pd y el grado 4 en el 3,3 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd en comparación con el 2,7 % en el grupo de Pd. Se informaron interrupciones del tratamiento debido a infección en el 2,6 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd en comparación con el 5,4 % en el grupo de Pd. Se informaron infecciones mortales en el 3,3 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd y en el 4,0 % en el grupo de Pd.

Experiencia posterior a la comercialización

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad a Sarclisa. En el estudio ICARIA-MM, ninguno de los pacientes tuvo resultados positivos de anticuerpos antifármaco (anti-drug antibodies, ADA). Por lo tanto, no se determinó el estado de ADA neutralizantes. En general, en 6 estudios clínicos en mieloma múltiple (MM) con terapias con Sarclisa como agente único y en combinación que incluye el estudio ICARIA-MM (N = 564), la incidencia de ADA surgidos durante el tratamiento fue del 2,3 %. No se observaron efectos de los ADA en la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de Sarclisa.

Interacciones: Sarclisa® no tiene impacto en la farmacocinética de la pomalidomida

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
General

Sarclisa® debe ser administrado por un profesional de la salud, en un entorno en el que estén disponibles instalaciones para reanimación.

Medicación previa

Debe usarse premedicación antes de la infusión de Sarclisa con los siguientes medicamentos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la infusión (infusion reactions, IR):

- Dexametasona 40 mg, por vía oral o intravenosa (o 20 mg por vía oral o intravenosa en pacientes ≥ 75 años de edad).
- Acetaminofén 650 mg a 1000 mg por vía oral (o equivalente).
- Antagonistas de H₂ (50 mg de ranitidina por vía intravenosa o equivalente [p. ej., cimetidina]) o inhibidores de la bomba de protones por vía oral (p. ej., omeprazol, esomeprazol).
- Difenhidramina de 25 mg a 50 mg por vía intravenosa u oral (o equivalente [p. ej., cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina]). Se prefiere la vía intravenosa durante al menos las primeras 4 infusiones.

La dosis recomendada anteriormente de dexametasona (por vía oral o intravenosa) corresponde a la dosis total que se administrará solo una vez antes de la infusión, como parte de la premedicación y del tratamiento de base, antes de la administración de Sarclisa y pomalidomida.

Los agentes recomendados como premedicación deben administrarse de 15 a 60 minutos antes de comenzar una infusión de Sarclisa. Es posible que se reconsidere la necesidad de premedicación posterior, en el caso de los pacientes que no experimenten una IR después de sus primeras 4 administraciones de Sarclisa.

Posología

La dosis recomendada de Sarclisa es de 10 mg/kg de peso corporal administrado como una infusión intravenosa en combinación con pomalidomida y dexametasona, de acuerdo con el esquema de la Tabla 1:

Tabla 1: Esquema de administración de dosis de Sarclisa en combinación con pomalidomida y dexametasona.

Ciclos	Esquema de administración
Ciclo 1	Días 1, 8, 15 y 22 (semanalmente)
Ciclo 2 y posteriores	Días 1, 15 (cada 2 semanas)

Cada ciclo de tratamiento consta de un período de 28 días. El tratamiento se repite hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para conocer otros medicamentos que se administran con Sarclisa, consulte la información de prescripción actual.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El esquema de administración debe seguirse cuidadosamente. Si se omite una dosis programada de Sarclisa, administre la dosis tan pronto como sea posible y ajuste el esquema de tratamiento, según corresponda, y mantenga el intervalo de tratamiento.

Grupo etario

Sarclisa® está indicado en pacientes adultos.

Pacientes pediátricos

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Sarclisa en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

Según un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020011011 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información del paciente Sarclisa CCDSV1 17 abril 2019 allegado mediante radicado No. 20191211686
- Información para prescribir CCDSV1 17 abril 2019 allegado mediante radicado No. 20191211686

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la respuesta presentada por el interesado no dio satisfactorio cumplimiento a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1, toda vez que, no allegó resultados adicionales de sobrevida global (OS), en su lugar argumenta que la PFS es una variable subrogada que puede ser teóricamente aceptable, sobre lo cual, la Sala considera que hay incertidumbre debido a que el interesado no presenta evidencia clínica de ello en la indicación específica.

Con respecto a la tendencia a un aumento de la OS, la Sala considera que su relevancia clínica es incierta en relación con el incremento y relevancia de los eventos adversos, por lo cual, la Sala considera pertinente esperar resultados más maduros del estudio en curso, que permitan conceptuar de manera más sólida sobre el balance beneficio-riesgo.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.2.1. **SIMULECT® BASILIXIMAB POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION 20 mg/VIAL**

Expediente : 20191055
Radicado : 20201195378
Fecha : 22/10/2020
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada vial contiene 20 mg de Basiliximab

Cada ml de solución reconstituida contiene 4 mg de Basiliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: (Del Documento)

Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de Novo y debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para microemulsión y corticosteroides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto o alguno de sus componentes. Debe ser prescrito solo por médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos, la información sobre el uso de inmunosupresores diferentes a ciclosporina y corticoides es limitada embarazo y lactancia, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Precauciones y advertencias:

Generales

Simulect debe ser prescrito únicamente por médicos avezados en la utilización de tratamientos inmunodepresores tras un trasplante de órgano. Los pacientes que reciban tratamiento con Simulect deben ser atendidos en centros dotados de suficiente personal, de un laboratorio adecuado, de recursos médicos de apoyo y de medicamentos contra las reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han apreciado importantes reacciones de hipersensibilidad aguda (en menos de 24 horas), tanto en la exposición inicial a Simulect como en otra posterior, a saber, reacciones anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, fallo respiratorio y síndrome de fuga capilar. Si la hipersensibilidad es grave, se debe suspender el tratamiento con Simulect de forma inmediata y definitiva, es decir, no se debe administrar ninguna otra dosis. Se debe tener cautela a la hora de administrar nuevamente Simulect a un paciente. Se tienen cada vez más indicios de que ciertos pacientes son más propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad. Se trata de pacientes a los que, tras la primera administración de Simulect, se ha debido interrumpir la inmunodepresión concomitante de forma prematura por diversas causas, por ejemplo, debido a que no se efectuó el trasplante o a la pérdida temprana del injerto. En algunos de estos pacientes se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda al repetir la administración de Simulect en un trasplante ulterior.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias e infecciones

Los pacientes con trasplante que reciben tratamientos inmunodepresores basados en asociaciones con o sin Simulect son más susceptibles de padecer trastornos linfoproliferativos (como linfomas) e infecciones oportunistas (como citomegalovirus). En los ensayos clínicos, la incidencia de infecciones oportunistas fue similar en los pacientes que recibían tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect. En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, no se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas y de trastornos linfoproliferativos entre los tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect.

Vacunas

No se dispone de datos sobre los efectos de las vacunas atenuadas o inactivas o sobre la transmisión de infecciones a través de vacunas atenuadas en los pacientes tratados con Simulect. No se recomienda la administración de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos) a los pacientes inmunodeprimidos. Estos pacientes pueden recibir vacunas inactivadas, pero la respuesta a la vacuna puede depender del grado de inmunodepresión.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Simulect ha sido objeto de cuatro estudios comparativos con placebo, con doble enmascaramiento y aleatorizados, realizados en pacientes con trasplante renal: en dos de estos estudios los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión y corticosteroides (346 y 380 pacientes); en otro estudio los pacientes recibieron al mismo tiempo ciclosporina para microemulsión, azatioprina y corticosteroides (340 pacientes), y en el cuarto, los pacientes recibieron concomitantemente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (123 pacientes).

Simulect también se comparó con un preparado de inmunoglobulinas policlonales dirigidas contra los linfocitos T (ATG/ALG) en un estudio comparativo con tratamiento activo realizado en pacientes que habían recibido un trasplante renal; todos los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (135 pacientes). Los datos de seguridad en pacientes pediátricos se obtuvieron de un estudio farmacocinético y farmacodinámico realizado sin enmascaramiento en receptores de trasplante renal (41 pacientes).

Incidencia de acontecimientos adversos: los datos indican que Simulect no produce más acontecimientos adversos que los que se observan en los receptores de un trasplante a consecuencia de sus enfermedades subyacentes y la administración simultánea de inmunodepresores y otros medicamentos. En los cuatro ensayos comparativos con placebo, los 590 pacientes tratados con la dosis recomendada de Simulect presentaron idéntica pauta de acontecimientos adversos que los 595 pacientes que recibieron el placebo. Simulect no aumentó la incidencia de acontecimientos adversos graves más que el placebo. La incidencia global de acontecimientos adversos asociados al tratamiento en la totalidad de pacientes de los estudios no fue significativamente diferente entre Simulect (7,1%-40%) y el placebo (7,6%-39%). En el estudio comparativo con tratamiento activo, menos pacientes con Simulect (11,4%) que con ATG/ALG (41,5%) padecieron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Antecedentes de uso en adultos: los acontecimientos registrados con mayor frecuencia (>20%) tras la biterapia o triterapia en ambos grupos de tratamiento (Simulect frente al placebo o ATG/ ALG) fueron: estreñimiento, infecciones de las vías urinarias, dolor,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



náuseas, edema periférico, hipertensión, anemia, cefalea, hiperpotasemia, hipercolesterolemia, complicación de la herida quirúrgica, incremento de peso, aumento de creatinina en sangre, hipofosfatemia, diarrea e infección de las vías respiratorias altas. Experiencia pediátrica: los acontecimientos más frecuentes (>20%) tras biterapias en ambas cohortes (<35 kg frente a ≥35 kg de peso) fueron: infecciones de las vías urinarias, hipertricosis, rinitis, fiebre, hipertensión, infección de las vías respiratorias altas e infección vírica, septicemia y estreñimiento.

Incidencia de neoplasias malignas: en todos los estudios, la incidencia global de neoplasias malignas fue semejante entre los grupos que recibieron Simulect o el tratamiento de referencia. En términos generales se registró enfermedad linfoproliferativa o linfoma en el 0,1% (1/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 0,3% (2/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en ninguno de los pacientes tratados con ATG/ALG. Se comunicaron otros procesos malignos en el 1,0% (7/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 1,2% (7/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en el 4,6% (3/65) de los pacientes tratados con ATG/ALG.

No se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas o de trastornos linfoproliferativos entre Simulect (7%; 21/295) y el placebo (7%; 21/291) en un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de 5 años.

Incidencia de episodios infecciosos: la incidencia global y la pauta de episodios infecciosos entre los pacientes en biterapia y triterapia fueron similares entre los grupos de Simulect o del placebo (Simulect: 75,9%, placebo o ATG/ALG: 75,6%). La incidencia de infecciones graves fue similar en el grupo de Simulect y en los grupos que recibieron el medicamento de comparación (26,1% y 24,8%, respectivamente). La incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) tras la administración de biterapias o triterapias fue similar en ambos grupos (14,6% frente a 17,3%). La incidencia y las causas de muerte tras una biterapia o triterapia fueron similares en los grupos de Simulect (2,9%) y del placebo o ATG/ALG (2,6%), siendo las infecciones la causa más común de muerte en ambos grupos de tratamiento (Simulect: 1,3%, placebo o ATG/ALG: 1,4%). En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, la frecuencia y causa de muertes fueron similares en ambos grupos terapéuticos (Simulect: 15%, placebo: 11%), la causa principal de muerte fueron las anomalías cardíacas, como la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio (Simulect: 5%, placebo: 4%).

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto Las comunicaciones espontáneas efectuadas desde la comercialización del producto han permitido identificar las reacciones adversas siguientes, presentadas por clase de órgano, aparato o sistema.

Como estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar su frecuencia con exactitud.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad o anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, fallo cardíaco, hipotensión, taquicardia, fallo respiratorio, síndrome de fuga capilar, síndrome de liberación de citocinas.

Interacciones:

Simulect es una inmunoglobulina, de modo que no cabe esperar que ocurran interacciones farmacológicas de carácter metabólico.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comedicación habitual en los trasplantes de órganos En los ensayos clínicos se han administrado junto a Simulect otros medicamentos de uso habitual en los trasplantes de órgano –además de la ciclosporina para microemulsión, corticoesteroides, azatioprina y micofenolato mofetilo–, sin que jamás se observara un aumento de efectos adversos. Entre esos medicamentos figuran antivíricos, antibacterianos y antimicóticos sistémicos, analgésicos y antihipertensores tales como los betabloqueantes o los antagonistas del calcio y los diuréticos.

En los estudios de fase III originales, en los tres primeros meses que siguieron al trasplante, el 14% de los pacientes del grupo de Simulect y el 27% de los pacientes del grupo del placebo padecieron episodios de rechazo agudo que debieron tratarse con anticuerpos (OKT 3 o ATG/ALG), sin que se observara un incremento de acontecimientos adversos ni de infecciones en el grupo de Simulect con respecto al placebo. En tres ensayos clínicos se ha investigado el uso de Simulect asociado a triterapias a base de azatioprina o de micofenolato mofetilo. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 22% en promedio cuando se añadió azatioprina a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 51% en promedio cuando se añadió micofenolato mofetilo aun tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. El uso de Simulect como parte de una triterapia con azatioprina o micofenolato mofetilo no incrementó los acontecimientos adversos ni las infecciones más que el placebo.

Anticuerpos humanos antimurínicos

En un ensayo clínico donde participaron 172 pacientes tratados con Simulect se observó la formación de anticuerpos humanos antimurínicos, sin valor diagnóstico de la tolerabilidad clínica. La incidencia fue de 2/138 en los pacientes no expuestos a muromonab-CD3 y de 4/34 en los pacientes que recibieron muromonab- CD3 de forma simultánea. El uso de Simulect no impide la administración subsiguiente de un tratamiento con preparados de anticuerpos dirigidos contra linfocitos murinos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población destinataria general

Adultos

La dosis total convencional es de 40 mg, que se reparte en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis de 20 mg se proporciona en las dos horas que preceden al trasplante quirúrgico. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante.

La segunda dosis de 20 mg se administra cuatro días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (1-17 años)

En los pacientes pediátricos que pesan menos de 35 kg, la dosis total recomendada es de 20 mg, repartida en dos dosis de 10 mg cada una. En los pacientes pediátricos que pesen

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



35 kg o más se recomienda una dosis idéntica a la de los adultos, a saber, 40 mg en total, repartida en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis debe administrarse durante las dos horas que preceden al trasplante. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante. La segunda dosis debe administrarse 4 días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

Aunque se dispone de escasos datos sobre el uso de Simulect en personas de edad avanzada, no existen pruebas de que estos pacientes requieran una posología diferente de la de adultos más jóvenes.

Modo de administración

Una vez reconstituido, Simulect puede administrarse en infusión intravenosa durante 20-30 minutos o en bolo intravenoso. En el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN se proporciona información sobre la reconstitución de Simulect.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Ene 2014 allegado mediante radicado No. 20201195378
- Información para prescribir versión Ene 2014 allegado mediante radicado No. 20201195378
- Declaración sucinta versión Ene 2014 allegado mediante radicado No. 20201195378

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.2. PERSIVIA® BEVACIZUMAB

Expediente : 20169679
Radicado : 20191179913 / 20201196226
Fecha : 23/10/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Persivia® agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cpm no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- Persivia® en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpm 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).

Persivia® 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.

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

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central.

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquiera de los componentes del producto
- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales (GI) 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 fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) 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.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de 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, este debe retirarse temporalmente hasta la plena

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 reversible posterior (SERP)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, 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 SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP 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 SERP.

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.

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

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.

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.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

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 (endofthalmitis 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.

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:

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE,
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una Información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

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

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Tabla 1: Reacciones adversas clasificadas por frecuencia



Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b, d} , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante ^a		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, reacciones a la infusión ^{a, b, d}				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a, b, d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, aumento de la lacrimación					
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 trombótica renal ^{a, b}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	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, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b, d} Perforación Intestinal, Íleo Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{d, e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
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 palmoplantar				
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 sistema reproductor y las mamas	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				
Exámenes complementarios	Reducción en el peso					

Cuando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los grados y grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

Para obtener mayor información, por favor remítase a la Tabla 3 “Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización”.

Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante ^c
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,c}
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} . Encefalopatía hipertensiva ^a
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				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		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, Fístula rectovaginal ^{c,d} , Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepato biliares						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				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del sistema reproductor y las mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada “Frecuencia desconocida”.

a Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

b Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

c Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 “Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización”.

d. Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% - 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los Grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCICTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de $\geq 2\text{g}/24\text{ h}$ desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a $< 2\text{g}/24\text{ h}$.

Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de Grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclinas y bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control fueron similares a las reportadas en otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los Grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMm mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV NYHA (New York Heart Association) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor 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 del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia ovárica/fertilidad

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de FSH ≥ 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anormalidades de las pruebas de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalcemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de ≤ 65 años tratados con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes > 65 años que en el grupo de menor edad (< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los 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 de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos ≤ 65 años.

Población pediátrica

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rabdomiosarcoma metastásico y el sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3 Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (rara)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (desconocida); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib.
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bisfosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas

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

Reporte de presuntas reacciones adversas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos tratados con bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos.

No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia sola.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

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

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

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

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

Persivia® se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego Persivia® como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Persivia® es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib.

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con Persivia® y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Persivia® con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con Persivia® y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Persivia® es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.

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

Cáncer epitelial de ovario

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Persivia® se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de Persivia® administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

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

Carcinoma de cuello uterino

Persivia® se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Persivia® es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. Persivia® no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

Modo de administración

Persivia® es para uso intravenoso. La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

La sección 6.6 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración. Las infusiones de Persivia® no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2020009617 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto (Versión PI-BZ-CR-00-10/18) allegado mediante radicado No. 20191179913
- Información para prescribir (Versión PI-BZ-CR-00-10/18) allegado mediante radicado No. 20191179913

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.3. FILPEGLA (PEGFILGRASTIM) 6 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20173343
Radicado : 20191233670 / 20201197854
Fecha : 26/10/2020
Interesado : Cipla Colombia SAS

Composición:
Cada 0.6 mL de solución contiene 6mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos tratados con quimioterapia citotóxica por neoplasia maligna (con la excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), el nombre comercial del producto administrado debe quedar claramente registrado en el expediente del paciente.

Los datos clínicos limitados indican un efecto comparable sobre el tiempo hasta la recuperación de la neutropenia grave para Pegfigrastim al filgrastim en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo. Sin embargo, los efectos a largo plazo de Pegfigrastim no se han establecido en la LMA; por lo tanto, se debe utilizar con precaución en esta población de pacientes.

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento de células mieloides in vitro y se pueden observar efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y eficacia de Pegfigrastim no se han investigado en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica y en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto, no debe utilizarse en dichos pacientes.

Se debe tener especial cuidado en distinguir el diagnóstico de la transformación rápida de la leucemia mieloide crónica de la LMA.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de pegfilgrastim en pacientes con LMA de novo de < 55 años con citogenética t.

La seguridad y eficacia de Pegfigrastim no se han investigado en pacientes que reciben quimioterapia en dosis altas. Este medicamento no debe utilizarse para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosificación establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han reportado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, después de la administración del FEC-G. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltraciones pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de signos pulmonares como tos, fiebre y disnea en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares, y el deterioro de la función pulmonar junto con el aumento del recuento de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). En tales circunstancias, Pegfigrastim debe suspenderse a discreción del médico y se debe administrar el tratamiento adecuado.

Glomerulonefritis

Se ha informado de glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim.

En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la suspensión del filgrastim y Pegfigrastim. Se recomienda el monitoreo del análisis de orina.

Síndrome de extravasación capilar

El síndrome de extravasación capilar se ha reportado después de la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos y se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de extravasación capilar deben ser monitoreados de cerca y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han reportado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos fatales, después de la administración de pegfilgrastim. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe ser monitoreado cuidadosamente (por ejemplo, examen clínico, ultrasonido). Se debe considerar un diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor abdominal superior izquierdo o dolor en la punta del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo no excluye la trombocitopenia y la anemia porque la quimioterapia mielosupresora en dosis completa se mantiene según el programa prescrito. Se recomienda la monitorización regular del recuento de plaquetas y hematocritos. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos simples o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anemia de células falciformes

La crisis de células falciformes se ha asociado con el uso de pegfilgrastim en pacientes con rasgos drepanocíticos o enfermedad drepanocítica. Por lo tanto, los médicos deben tener cuidado al recetar pegfilgrastim en pacientes con células falciformes o anemia de células falciformes, deben controlar los parámetros clínicos y el estado del laboratorio apropiados y estar atentos a la posible asociación de este medicamento con el agrandamiento esplénico y la crisis vasoclusiva.

Leucocitosis

Se han observado conteos de glóbulos blancos (GB) de $100 \times 10^9/L$ o más en menos del 1% de los pacientes que recibieron pegfilgrastim. No se han informado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Tal elevación en los glóbulos blancos es transitoria, típicamente se observa de 24 a 48 horas después de la administración y es consistente con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. De acuerdo con los efectos clínicos y el potencial de leucocitosis, se debe realizar un recuento de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Si los recuentos de leucocitos exceden $50 \times 10^9/L$ después del nadir esperado, este medicamento debe ser discontinuado inmediatamente.

Hipersensibilidad

Se ha informado de hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas, durante el tratamiento inicial o posterior en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda permanentemente el tratamiento con pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre pegfilgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Si se produce una reacción alérgica grave, se debe administrar la terapia adecuada, con un seguimiento minucioso del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra Pegfigrastim son generalmente bajas. Los anticuerpos de unión se producen como es de esperar en todos los productos biológicos; sin embargo, en la actualidad no se han asociado con la actividad neutralizadora.

Aortitis

Se ha reportado aortitis después de la administración de FEC-G en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios (por ejemplo, proteína c reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó por medio de una tomografía computarizada y generalmente se resolvió después del retiro de la FEC-G.

Otras advertencias

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y eficacia de Pegfigrastim inyectable para la movilización de las células progenitoras sanguíneas en pacientes o donantes sanos. La tapa de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento se ha asociado con hallazgos positivos transitorios de imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de las imágenes óseas. Pegfigrastim inyectable contiene sorbitol.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor óseo (muy frecuente $\geq 1/10$) y dolor musculoesquelético (frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$). El dolor óseo fue mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes. En tratamientos iniciales o de seguimiento con Pegfilgrastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, enrojecimiento facial e hipotensión (poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). En pacientes en tratamiento con Pegfilgrastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuente).

Se ha notificado como poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.00$) la incidencia del síndrome de extravasación capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

La esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado, tras la administración de pegfilgrastim, casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos mortales

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), potencialmente mortal.

Se han notificado poco frecuentemente casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Clasificación sinóptica de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y durante las notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema MedDRA clasificación de órganos	Reacciones adversas				
	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raro ($\leq 1/10.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitosis ¹	Crisis de células falciformes ² ; Esplenomegalia ² ; Ruptura esplénica ²		

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones de hipersensibilidad ; Anafilaxia		
Trastornos metabólicos y nutricionales			Incrementos del ácido úrico		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹				
Trastornos vasculares			Síndrome de extravasación capilar ¹	Aortitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de distrés respiratorio agudo ² ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar) Hemoptisis	Hemorragia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas ¹				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis de contacto ¹	Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) ^{1,2} Vasculitis cutánea ^{1,2}		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo	Dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor musculoesquelético , dolor de cuello)			
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis ²		

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio		Dolor en el sitio de inyección ¹ Reacciones en el sitio de aplicación ¹ Dolor torácico no cardíaco	Reacciones en el lugar de la inyección ²		
Investigaciones			Elevaciones de lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ ; Elevaciones transitorias en LFT para ALT o AST ¹		

¹ ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” abajo.

² se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización postcomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron inyección de pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado poco frecuentemente casos de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado poco frecuentemente acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben Pegfilgrastim.

En el tratamiento inicial o posterior con pegfilgrastim se han producido reacciones en el lugar de la inyección, incluido eritema en el lugar de la inyección (poco frecuente), así como dolor en el lugar de la inyección (frecuente).

Se han informado reacciones en el sitio de aplicación (incluidos eventos como hemorragia, dolor, molestias, hematomas y eritema) con el uso del inyector corporal.

Se ha informado de dermatitis de contacto y reacciones cutáneas locales como erupción cutánea, prurito y urticaria con el uso del inyector corporal, lo que posiblemente indica una reacción de hipersensibilidad al adhesivo.

Se han notificado casos comunes de leucocitosis (recuento de glóbulos blancos [WBC]> 100 x 10⁹/L).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de reversibles, leves a moderados, y sin efectos clínicos asociados de la lactato-deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia. Se han notificado poco frecuentemente elevaciones en las pruebas de la función hepática de ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa),

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y 12- 21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Por lo tanto, se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides de rápida división, Pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En ensayos clínicos, la inyección de pegfilgrastim se ha administrado de manera segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Pegfilgrastim con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de Pegfilgrastim y 5-fluouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha demostrado que potencia la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se han investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente el potencial de interacción con el litio, que también favorece la liberación de neutrófilos. No hay datos indicativos de que una interacción de estas características sea nociva.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Pegfilgrastim en pacientes tratados con quimioterapia asociada con mielosupresión retardada como, p. ej., nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre Pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Pegfilgrastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Pegfilgrastim es de 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Población especial

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la inyección de Pegfilgrastim en niños.

Los datos actualmente disponibles están descritos en la información para prescribir, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal crónica en diálisis.

Forma de administración

La inyección de Pegfilgrastim se inyecta por vía subcutánea a través de una jeringa precargada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección correspondiente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191233670
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191233670

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.4. NUCALA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20188045
Radicado : 20201159067 / 20201202552
Fecha : 03/11/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 100 mg de Mepolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticosteroides inhalados y un controlador adicional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a mepolizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

NUCALA no se debe utilizar para tratar asma aguda o exacerbaciones de EPOC.

Podrían ocurrir eventos adversos o exacerbaciones relacionadas con EPOC o relacionadas con asma durante el tratamiento con NUCALA. Los pacientes deben ser instruidos para buscar asesoría médica si el asma o EPOC sigue sin controlarse o empeora después del inicio del tratamiento con NUCALA.

No se recomienda la suspensión abrupta de corticosteroides después del inicio de la terapia con NUCALA. Las reducciones en las dosis de corticosteroides, si se requieren, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Hipersensibilidad y Reacciones relacionadas a la Administración

Han ocurrido reacciones sistémicas agudas y retrasadas, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipotensión), después de la administración de NUCALA. Estas reacciones generalmente ocurren dentro de horas después de la administración, pero en algunos casos hubo un inicio retardado (es decir, días).

Infecciones parasitarias

Los eosinófilos podrían estar involucrados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones helmínticas. Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes fueron excluidos de la participación en el programa clínico. Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes deben tratarse para su infección antes de la terapia con NUCALA. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo el tratamiento con NUCALA y no responden al tratamiento anti-helmíntico, se debe considerar la suspensión temporal de NUCALA.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Asma severa

La seguridad de NUCALA se estudió en un programa de desarrollo clínico en adolescentes y adultos con asma eosinofílica severa que incluyó 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron mepolizumab subcutáneo (SC) o intravenoso (IV) o placebo durante estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. En la siguiente tabla se presentan reacciones adversas asociadas con NUCALA 100 mg administrado subcutáneamente (n=263). El perfil de seguridad de NUCALA en pacientes con asma severa (n=998) tratados durante una mediana de 2.8 años (rango 4 semanas a 4.5 años) en estudios de extensión de etiqueta abierta fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Treinta y seis niños (edad 6 a 11 años) con asma eosinofílica severa recibieron NUCALA durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de estos recibieron NUCALA durante 52 semanas adicionales. No se identificaron reacciones adversas adicionales a aquellas reportadas para los estudios de asma severa en adolescentes y adultos.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Faringitis	Común
	Infección en las vías respiratorias inferiores	Común
	Infección de las vías urinarias	Común
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	Muy común
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Congestión nasal	Común
Trastornos Gastrointestinales	Dolor en la parte superior del abdomen	Común
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo	Eczema	Común
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Dolor de espalda	Común
Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración	Pirexia	Común
	Reacciones en el sitio de inyección*	Común

* Los síntomas más comunes asociados con inyecciones subcutáneas incluyeron: dolor, eritema, inflamación, comezón y sensación de quemazón.

Datos post-comercialización

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Trastornos del Sistema Inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Rara

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción formales con NUCALA

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

NUCALA solo debe administrarse como una inyección subcutánea (consultar Uso y Manejo e Instrucciones para Uso).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



NUCALA puede ser autoadministrado por el paciente o administrado por un cuidador si el profesional médico determina que es apropiado y el paciente o cuidador está capacitado en técnicas de inyección.

Adultos

La dosis recomendada es 100 mg de NUCALA administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Edad avanzada (65 años de edad o mayores)

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores

Disfunción renal

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal

Disfunción hepática

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201159067
- Información para prescribir versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201159067
- Instructivo de uso versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201159067

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.5. ERELZI®

Expediente : 20192039
Radicado : 20201207327
Fecha : 06/11/2020
Interesado : Sandoz GMBH

Composición:

Cada 0.5ml contiene 25 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Artritis reumatoide

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ERELZI® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. ERELZI® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

ERELZI® 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

ERELZI® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica.

ERELZI® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Psoriasis en placas

ERELZI® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Psoriasis pediátrica en placas

ERELZI® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias.

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con ERELZI® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas

Precauciones y advertencias:

Infecciones:

Durante la utilización de Erelzi® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos).

También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis).

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Etanercept deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Etanercept debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Etanercept en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración concomitante de Etanercept y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Granulomatosis de Wegener: En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de Granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas la ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron Etanercept experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica: En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Etanercept o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Etanercept no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Etanercept fue significativamente más alta.

Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe considerarse en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferentes a melanomas con el uso de los inhibidores de los factores de necrosis tumoral.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Información adicional para los pacientes:

- Los Bloqueadores TNF alfa pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- Los pacientes deben informar a su médico si están siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- Los pacientes deben leer la guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de un TNF alfa
- Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores TNF alfa

Información adicional para los profesionales de la salud

** Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF alfa están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

**El riesgo de infección con los patógenos bacterianos Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.

** Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores de TNF alfa se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.

**Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

**Antes de iniciar los bloqueadores de TNF alfa y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

**Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores de TNF alfa

**La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

**Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Precauciones

Reacciones alérgicas: Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de Etanercept. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con Etanercept debe discontinuarse inmediatamente.

Inmunosupresión: Las terapias anti-TNF, como Etanercept, pueden afectar las defensas huésped contra infecciones y los neoplasias malignas debido a que el TNF actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel) Se han recibido reportes durante el período post-comercialización sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas-TNF, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un antagonista-TNF comparados con los pacientes de control. Sin embargo, la aparición de casos fue poco frecuente, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron la terapia con el antagonista-TNF. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas TNF, existe un riesgo incrementado de eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Análisis posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con Etanercept no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Las neoplasias malignas (en particular los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido Etanercept. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores.

Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF que incluían a Etanercept. Se han reportado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con Etanercept, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían Etanercept, en particular los pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con Etanercept. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con Etanercept con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Etanercept deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Etanercept.

Formación de autoanticuerpos: El tratamiento con Etanercept puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas: En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Etanercept tuvieron respuesta inmune de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían Etanercept. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Etanercept. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Etanercept.

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos doble ciego que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con Etanercept. Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síndrome de Guillain- Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Etanercept a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Etanercept. También ha habido reportes raros (<0,1%) de nueva aparición de ICC, incluida ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Etanercept en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Etanercept. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al TNF alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen Etanercept en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Etanercept, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Etanercept es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas). En pacientes que se encontraban recibiendo Etanercept se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores.

Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo Etanercept de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos supresores del sistema inmune, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF.

Debe tenerse precaución cuando Etanercept sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían Etanercept, aunque una relación de causalidad con Etanercept no ha sido establecida.

Tuberculosis

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo Etanercept, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extra pulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Etanercept, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Etanercept. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Etanercept han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Etanercept para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada de tuberculosis.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

Se han presentado reportes de hipoglicemia después del inicio de Etanercept en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Etanercept, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Etanercept no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Reacciones adversas:

Pacientes adultos: La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Etanercept como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección: Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Etanercept tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días. Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección. Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Etanercept.

Infecciones: Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zoster), bacterianas (incluidas infecciones por *Listeria* y *Legionella*) e infecciones micobacterianas atípicas). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con Etanercept, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para Etanercept y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas. Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Etanercept puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos: En el período post-comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener.

Enfermedad pulmonar intersticial: En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben etanercept sin metotrexato de manera concomitante fue 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común). Ha habido reportes post comercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales. **Aumento de las enzimas hepáticas** En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune: En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común). **Autoanticuerpos** En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (>1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con Etanercept que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con Etanercept en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia.

Interacciones:

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con Etanercept y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con Etanercept (datos históricos).

Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con Etanercept y anakinra versus los pacientes tratados con Etanercept únicamente.

Tratamiento concurrente con abatacept:

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento concurrente con sulfasalazina:

En un estudio clínico se adicionó Etanercept a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Etanercept solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando Etanercept fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de Etanercept. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de Etanercept administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de Etanercept dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea. En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Etanercept. Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en Placas: La dosis de Etanercept es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana. Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Población pediátrica:

La dosificación de Etanercept en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños (2-18 años) 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana. En niños, el tratamiento con glucocorticoides,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Etanercept.

Etanercept no ha sido estudiado aún en niños < 2 años.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores)

Niños (6 – 18 años) 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas. Si está indicado el retratamiento con Etanercept, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

Ancianos (con 65 años de edad o mayores): No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro renal: No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20201207327

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.2.6. RYBELSUS® 3 mg tabletas
RYBELSUS® 7 mg tabletas
RYBELSUS® 14 mg tabletas**

Expediente : 20171148
Radicado : 20191202052 / 20201209042
Fecha : 09/11/2020
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 3 mg de Semaglutida

Cada tableta contiene 7 mg de Semaglutida

Cada tableta contiene 14 mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Rybelsus® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda

Se observó pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Insuficiencia cardiaca

No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clase IV de la New York Heart Asociación (NYHA).

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios en fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento oscila de 26 a 78 semanas. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios en fase 3a excluido el estudio de resultados cardiovasculares.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendiente

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3ª

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o SU*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros ADO* Disminución del apetito		
Trastornos cardiacos			Aumento de la frecuencia cardiaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento	Eructos	
		Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia		
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o < 54 mg/dL)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia grave, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (< 0.1 % de los sujetos, < 0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los sujetos, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de los sujetos, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se produjo náuseas en el 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en el 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el 4 % de sujetos. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % para pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardiaca

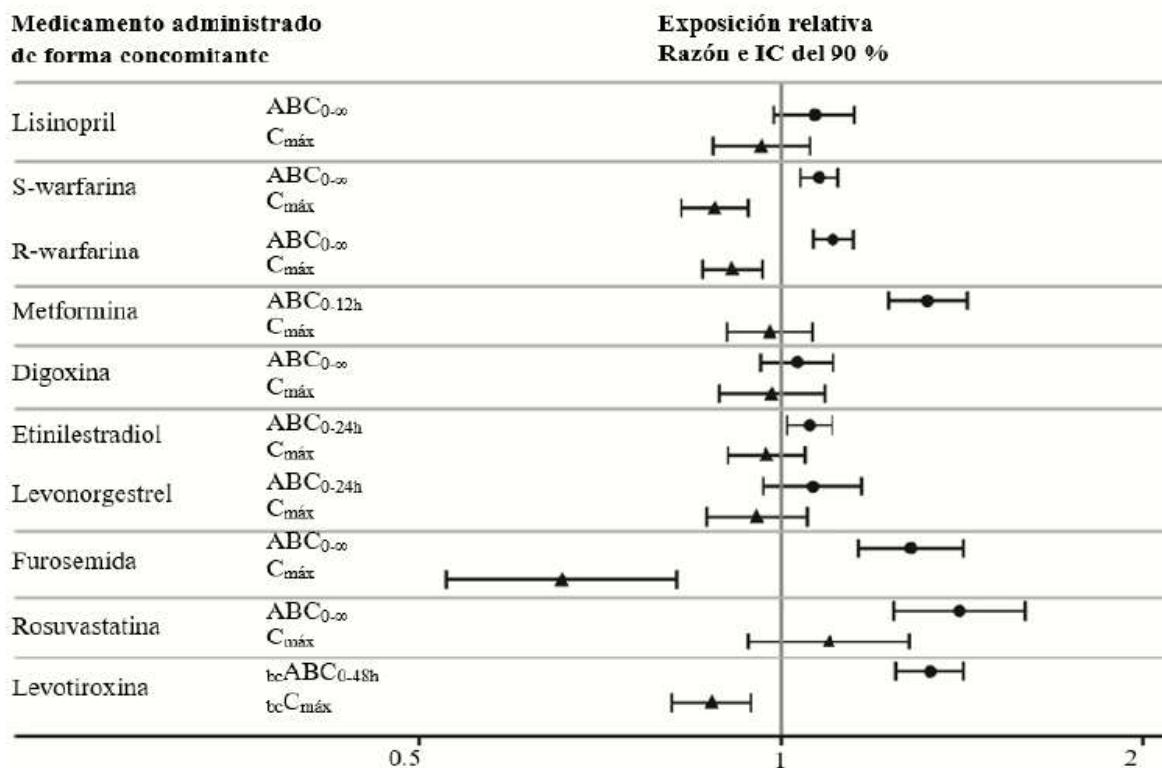
En los estudios de fase 3a, se observó un aumento en la media de 2 latidos por minuto (lpm) con Rybelsus®.

Interacciones:

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos.

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales. No se observaron interacciones medicamentosas relevantes a nivel clínico con semaglutida con base en los medicamentos evaluados (Figura 1). Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de los medicamentos tomados con Rybelsus®.

Figura 1 Efecto sobre semaglutida en la exposición de medicamentos orales administrados de forma concomitante



Exposición relativa en términos de ABC y C_{máx} para cada medicamento cuando se administra con semaglutida en comparación cuando no se administra semaglutida. Metformina y el medicamento anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en el equilibrio. Lisinopril, warfarina (S-warfarina/R-warfarina), digoxina,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



furosemida, rosuvastatina y levotiroxina se evaluaron tras una sola dosis. Se midió el efecto en levotiroxina como la concentración inicial corregida de T4 (tiroxina) total.

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. C_{máx}: concentración máxima. IC: intervalo de confianza

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (C_{máx}) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

No se observaron cambios importantes a nivel clínico en el ABC o C_{máx} de warfarina, digoxina, lisinopril, anticonceptivos orales (con etinilestradiol y levonorgestrel), metformina, furosemida o rosuvastatina, cuando se administraron de forma concomitante con semaglutida.

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

No se observaron cambios importantes a nivel clínico en el ABC o C_{máx} de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Posología

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

Rybelsus® puede ser usada como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador de sodio- glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis según la edad.

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020011014 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto para pacientes basado en CCDS 1.0 allegado mediante radicado No. 20201209042
- Información para prescribir basado en CCDS 1.0 allegado mediante radicado No. 20201209042

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene 3 mg de Semaglutida

Cada tableta contiene 7 mg de Semaglutida

Cada tableta contiene 14 mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Rybelsus® (semaglutida) está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos gastrointestinales:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda:

Se observó pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia:

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética:

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Insuficiencia cardíaca:

No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase IV de la New York Heart Asociación (NYHA).

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En 10 estudios en fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento oscila de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios en fase 3a excluido el estudio

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de resultados cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendiente.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o SU*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros ADO* Disminución del apetito		
Trastornos cardiacos			Aumento de la frecuencia cardiaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento	Eructos	
		Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia		
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o < 54 mg/dL)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Hipoglucemia:

Se observó hipoglucemia grave, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (< 0.1 % de los sujetos, < 0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los sujetos, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de los sujetos, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se produjo náuseas en el 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en el 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de sujetos. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Descontinuación por causa de un evento adverso:

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % para pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca:

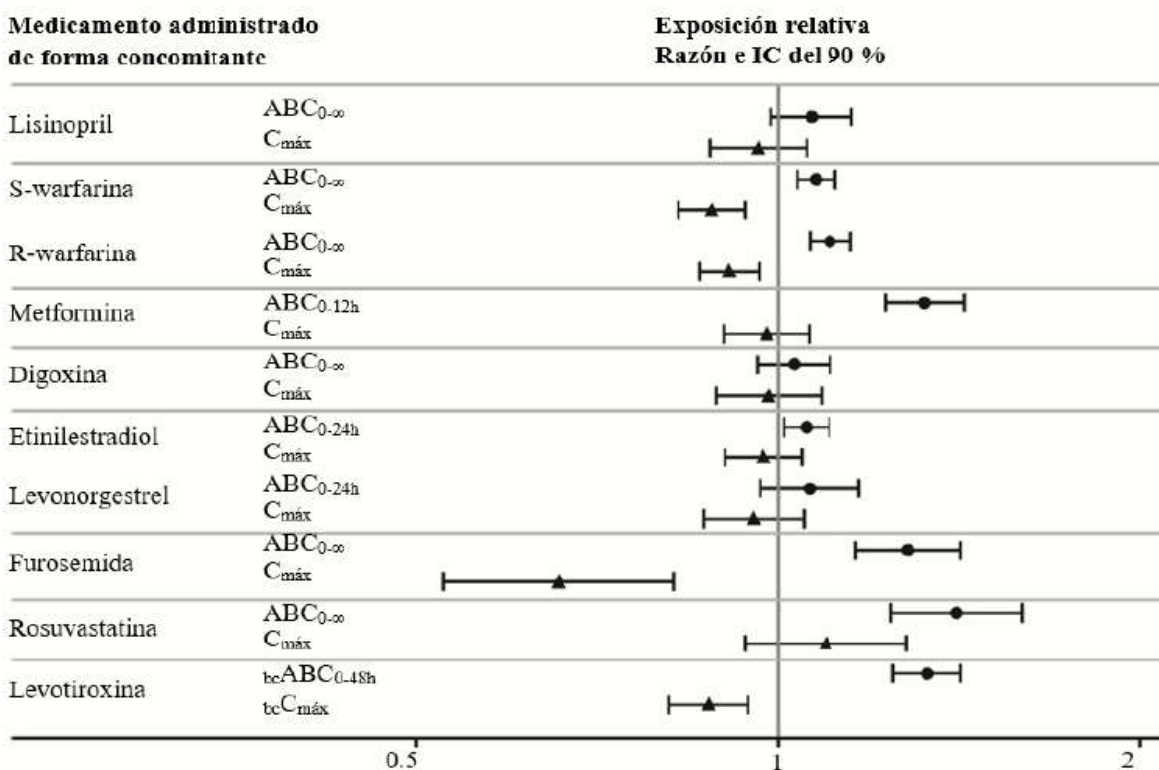
En los estudios de fase 3a, se observó un aumento en la media de 2 latidos por minuto (lpm) con Rybelsus®.

Interacciones:

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos.

Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales. No se observaron interacciones medicamentosas relevantes a nivel clínico con semaglutida con base en los medicamentos evaluados (Figura 1). Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de los medicamentos tomados con Rybelsus®.

Figura 1 Efecto sobre semaglutida en la exposición de medicamentos orales administrados de forma concomitante.



Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exposición relativa en términos de ABC y C_{máx} para cada medicamento cuando se administra con semaglutida en comparación cuando no se administra semaglutida. Metformina y el medicamento anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en el equilibrio. Lisinopril, warfarina (S-warfarina/R-warfarina), digoxina, furosemida, rosuvastatina y levotiroxina se evaluaron tras una sola dosis. Se midió el efecto en levotiroxina como la concentración inicial corregida de T4 (tiroxina) total.

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. C_{máx}: concentración máxima. IC: intervalo de confianza

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos:

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (C_{máx}) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

No se observaron cambios importantes a nivel clínico en el ABC o C_{máx} de warfarina, digoxina, lisinopril, anticonceptivos orales (con etinilestradiol y levonorgestrel), metformina, furosemida o rosuvastatina, cuando se administraron de forma concomitante con semaglutida.

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®:

No se observaron cambios importantes a nivel clínico en el ABC o C_{máx} de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

Interacción con alimentos:

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Esquema posológico:

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

Rybelsus® puede ser usada como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador de sodio- glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales:

Pacientes adultos mayores (≥65 años):

No se requiere un ajuste de la dosis según la edad.

Género:

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia:

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Niños y adolescentes:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto para pacientes basado en CCDS 1.0 y la Información para prescribir basada en CCDS 1.0 allegados mediante radicado No. 20201209042.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 4.0 del producto Rybelsus.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.7 ELIZARIA®

Expediente : 20164753
Radicado : 20191112859 / 20201032563 / 20201210173
Fecha : 10/11/2020
Interesado : Generium S.A.

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Elizaria® está indicado para:

-Tratamiento de pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemolisis, 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:

Elizaria® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Eculizumab, a las proteínas murinas u otros componentes del producto.

No inicie el tratamiento con Elizaria®:

- Durante la lactancia

En pacientes con HPN:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.

- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis*.

En pacientes con SHUa:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.

- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de Elizaria®, debe prescribirse con precaución en pacientes con:

- Infecciones sistémicas activas;

- Insuficiencia hepática (debido a la ausencia de experiencia clínica).

La administración de Elizaria requiere seguimiento por parte de un hematólogo.

No administrar mediante bolus intravenoso.

El tratamiento con eculizumab no afecta el componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Embarazo y lactancia

No se realizaron estudios controlados del producto durante el embarazo.

Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana pasa a través de la barrera placentaria y, por lo tanto, el eculizumab es capaz de inhibir la actividad terminal del complemento en la sangre fetal. Elizaria® no debe utilizarse durante el embarazo, excepto en los casos en que el beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el eculizumab se excreta en la leche materna, pero teniendo en cuenta los efectos adversos potenciales del producto, se recomienda detener la lactancia durante el tratamiento con el producto y dentro de los 5 meses posteriores a su finalización.

Mujeres en potencial de maternidad

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con Elizaria® y durante los 5 meses posteriores a su finalización.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección meningocócica

El mecanismo de acción de Elizaria® sugiere un mayor riesgo de desarrollo de infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*) en el contexto de su uso. Cualquier tipo de serotipo, incluidos los atípicos, por ejemplo, X, pueden ser considerados como serotipos patógenos. Para reducir el potencial de infección, todos los pacientes deben ser inmunizados con la vacuna meningocócica dentro de al menos 2 semanas antes de comenzar el tratamiento con Elizaria®. Los pacientes que comenzaron a recibir tratamiento con Elizaria® antes de las 2 semanas posteriores a la vacunación contra la infección meningocócica, deben recibir el tratamiento antibacteriano preventivo correspondiente durante las 2 semanas posteriores a la vacunación. Todos los pacientes deben también ser revacunados de acuerdo con los estándares existentes en Colombia. Se recomiendan las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B de *Neisseria meningitidis* (si están disponibles). En algunos casos, la vacunación no proporciona suficiente acción protectora.

Al elegir un medicamento antibacteriano para el tratamiento de la meningitis, se deben seguir estrictamente las recomendaciones oficiales.

Es necesario informar a los pacientes que, en caso de desarrollar dolor de cabeza con fiebre y rigidez en el cuello, o sensibilidad a la luz, deben acudir inmediatamente a recibir atención médica, ya que estos son síntomas característicos de una infección meningocócica.

Otras infecciones sistémicas

El mecanismo de acción de Elizaria® también sugiere la posibilidad de activar una infección latente, aunque los datos de los estudios clínicos no revelaron diferencias en la frecuencia, gravedad o localización de las infecciones en pacientes que recibieron eculizumab y placebo. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de activar la infección durante el tratamiento con Elizaria® y sus posibles síntomas.

Reacciones a la infusión

La administración intravenosa de Elizaria®, así como la administración de otros fármacos proteicos, puede ir acompañada de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. A pesar de la falta de datos clínicos sobre el desarrollo de tales reacciones durante el tratamiento con eculizumab, se debe suspender la administración del producto en caso de una reacción grave a la perfusión y se debe prescribir una terapia sintomática.

Inmunogenicidad

Se determinó un título de anticuerpos bajo en pacientes que recibieron tratamiento con eculizumab (3,4%) y placebo (4,8%). Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en 3 de 100 (3%) pacientes con SHUa.

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab neutralizantes en 1 de 100 pacientes (1%) con SHUa. No se encontró correlación entre el título de anticuerpos y la eficacia clínica del producto o sus efectos secundarios.

Inmunización

Antes de iniciar el tratamiento con Elizaria®, se recomienda que todos los pacientes con HPN y SHUa reciban vacunación completa de acuerdo con el calendario nacional de vacunación preventiva. Además, todos los pacientes deben recibir la vacuna meningocócica al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con Elizaria. Las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B (si están disponibles) se recomiendan para la prevención de la infección meningocócica.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes menores de 18 años también deben vacunarse contra la influenza hemofílica y el neumococo en estricta conformidad con el calendario nacional de vacunación.

Terapia de anticoagulación

Las recomendaciones para el tratamiento anticoagulante no deben cambiarse debido a la prescripción de Elizaria®.

Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de la HPN

Para controlar la gravedad de la hemólisis intravascular en pacientes con HPN, durante el tratamiento con Elizaria®, es necesario determinar la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) en el suero sanguíneo. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida por el rango de 14 ± 2 días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.

Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de SHUa

La microangiopatía trombótica (TMA por sus siglas en inglés) debe controlarse en pacientes con SHUa durante el tratamiento con Elizaria® mediante el control regular del recuento de plaquetas, la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa y la creatinina sérica. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida en un rango de 14 ± 2 días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.

Interrupción del tratamiento en pacientes con HPN

Los pacientes cuya terapia con Elizaria® se ha suspendido deben ser monitoreados para proporcionar control de la hemólisis intravascular. Los signos de hemólisis severa son: actividad sérica de LDH mayor que antes del inicio del tratamiento con Elizaria®, en combinación con uno de los siguientes parámetros: disminución de más del 25% de la población de células con HPN (en ausencia de un efecto de dilución en caso de transfusión sanguínea) durante 1 semana o antes; concentración de hemoglobina inferior a 50 g/L o su disminución en más de 40 g/L durante 1 semana o antes; la aparición de angina de pecho o aumento de su gravedad; desórdenes mentales; Incremento de la concentración de creatinina en sangre en un 50% o trombosis. La duración del seguimiento para los pacientes después de la interrupción del tratamiento con Elizaria® debe ser de al menos 8 semanas.

En caso de signos de hemólisis severa después de la interrupción del tratamiento, se recomienda prescribir una transfusión sanguínea (masa de glóbulos rojos) o realizar una transfusión sanguínea de intercambio si, según los datos de citometría de flujo, la población de células HPN es $> 50\%$ del recuento total de glóbulos rojos, y también para prescribir anticoagulantes, corticosteroides o reanudar la terapia con Elisaria®. Los datos de seguimiento de 16 pacientes con HPN en los que se suspendió el tratamiento con eculizumab no revelaron un aumento en la intensidad de la hemólisis intravascular.

Interrupción del tratamiento en pacientes con SHUa

Después de la interrupción del tratamiento con eculizumab, se observó recurrencia de los síntomas de la TMA en algunos pacientes con SHUa; 4 a 127 semanas después de la interrupción del tratamiento. En los estudios clínicos de SHUa, un total de 61 pacientes (21 de ellos niños) dejaron de usar eculizumab, el período de seguimiento promedio fue de 24 semanas. Después de la interrupción del tratamiento, se informaron quince complicaciones graves asociadas con la reanudación de la TMA en 12 pacientes. Dos casos más de manifestaciones graves de TMA ocurrieron en 2 pacientes que recibieron eculizumab a una dosis más baja, fuera del régimen de dosificación aprobado. Se observaron manifestaciones graves de TMA en los pacientes, independientemente de si se habían

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



identificado mutaciones genéticas, un alto riesgo de polimorfismo o autoanticuerpos. Estos pacientes tuvieron complicaciones médicas graves adicionales, entre ellas: fuerte deterioro de la función renal; enfermedades que requieren hospitalización; y la progresión de la ERC a la enfermedad renal terminal que requiere terapia de reemplazo renal.

A pesar de la reanudación del tratamiento con eculizumab, un paciente desarrolló la progresión de la afección a insuficiencia renal terminal. Los pacientes con SHUa que han suspendido el tratamiento con eculizumab deben someterse a un seguimiento médico para controlar los signos y síntomas de complicaciones graves de la microangiopatía trombótica. El monitoreo puede no ser suficiente para predecir o prevenir las manifestaciones graves de microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa después de la discontinuación del producto.

Los signos de manifestación de TMA después de la cancelación de eculizumab son: (1) dos o más cambios re-detectables en uno de los siguientes parámetros: una reducción en el recuento de plaquetas $\leq 25\%$, en comparación con el valor inicial o el recuento máximo de plaquetas durante el tratamiento con eculizumab; aumento en la concentración de creatinina sérica $\geq 25\%$ en comparación con el nivel inicial o el mínimo durante la terapia con eculizumab; o un aumento en la actividad de la LDH en suero $\geq 25\%$, en comparación con el valor inicial o mínimo durante el tratamiento con eculizumab; o (2) cualquiera de los siguientes síntomas: cambios mentales, convulsiones, angina de pecho, dificultad para respirar, trombosis.

En el caso de que se desarrollen complicaciones graves de la TMA después de interrumpir el tratamiento con eculizumab, se recomienda reanudar la terapia con eculizumab, prescribir un tratamiento de mantenimiento mediante plasmaféresis o transfusiones de plasma de intercambio o una terapia de mantenimiento específica apropiada que incluya hemodiálisis, respiración artificial o terapia de anticoagulación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los estudios sobre el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no revelaron ningún impacto negativo de eculizumab, sin embargo, dada la posibilidad de reacciones adversas durante el tratamiento con el producto (por ejemplo, dolor de cabeza, mareo, debilidad), debe tener cuidado al conducir y al utilizar otro tipo de maquinaria que requiere ánimo vigilante.

Excipientes

Los pacientes con una dieta controlada en sodio deben tener en cuenta que cada vial del producto contiene 5.0 mmol de sodio.

Reacciones adversas:

El evento adverso más común en el tratamiento con eculizumab fue el dolor de cabeza (observado principalmente en el ciclo inicial del tratamiento). El evento adverso más grave fue la sepsis meningocócica. Un resumen de los eventos adversos observados durante los ensayos clínicos, así como en el período posterior a la comercialización en pacientes con HPN o SHUa que recibieron terapia de referencia, clasificados por clase de órganos del sistema (MedDRA) y por incidencia según la OMS: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$) se proporcionan a continuación.

Órganos y sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$, $< 1/10$	No común $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Muy raro $< 1/10.000$

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, hemólisis	Coagulopatía, coagulación de eritrocitos, trastornos de la coagulación, anemia, linfopenia		
Trastornos cardiacos			Sensación de latido del corazón		
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus; vértigo vestibular		
Trastornos endocrinos			Hipertiroidismo		
Trastornos oculares			Irritación conjuntival, visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.	Distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, dolor de las encías, peritonitis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Sensación de malestar en el pecho, escalofríos, debilidad, edema, fiebre, astenia, síndrome gripal	Dolor en el tórax, parestesia, moretones y dolor en el lugar de la inyección, sofocos		
Trastornos hepatobiliares			Ictericia		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	Reacciones de hipersensibilidad		
Infecciones e infestaciones		Infecciones del tracto respiratorio superior, tracto urinario, incluyendo virales, nasofaringitis, bronquitis, herpes oral, sepsis meningocócica, artritis bacteriana, aspergilosis	Infecciones del tracto respiratorio inferior, tracto gastrointestinal, cistitis, sinusitis, infecciones de tejidos y encías dentales, abscesos e inflamación del tejido subcutáneo, infecciones fúngicas, influenza, infecciones causadas por <i>Neisseria</i> y <i>Haemophilus</i> , impétigo, meningitis		

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			meningocócica, sepsis, shock séptico, neumonía		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacción inespecífica en el lugar de administración.		
Exploraciones complementarias		Prueba de Coombs positiva	Mayor actividad de la AST, mayor actividad de la ALT, mayor actividad de la GGT, disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de apetito	Anorexia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor en los huesos, espasmos musculares	Hinchazón de las articulaciones, trismus		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome mielodisplásico, melanoma		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Vértigo, disgeusia	Síncope, temblor, parestesia		
Trastornos psiquiátricos			Sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio, cambios de humor, trastornos del sueño		
Trastornos renales y urinarios			Hematuria, insuficiencia renal, disuria		

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastornos menstruales, erección espontánea		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, edema de la membrana mucosa nasal, dolor en la laringe y la faringe, disnea, secreción nasal.	Hemoptisis, picazón en la garganta		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, picazón, erupción	Urticaria, dermatitis, eritema, petequias, alteración de la pigmentación de la piel, sudoración excesiva, piel seca		
Trastornos vasculares		Disminución de la presión arterial	Hematoma, aumento de la presión arterial, hipertensión maligna, sofocos, enfermedades de las venas		

Información Adicional

Entre los efectos secundarios informados durante todos los estudios clínicos en pacientes con HPN o SHUa, el más grave fue la septicemia meningocócica.

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en el 2% de los pacientes con HPN y en el 3% de los pacientes con SHUa que recibieron tratamiento con el producto. La formación de anticuerpos es típica de todos los medicamentos proteicos.

Se observaron casos de hemólisis en caso de administración omitida o retrasada de eculizumab en pacientes con HPN.

Se observaron manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica en caso de administración de eculizumab omitida o retrasada en pacientes con SHUa.

Pacientes pediátricos

Un análisis generalizado de los datos de seguridad no reveló diferencias en el perfil de seguridad de niños de 11 a 18 años y pacientes adultos con HPN. En los niños, el dolor de cabeza es el evento más común.

Los estudios revelaron que, en niños de 2 meses a 18 años, el perfil de seguridad no difiere del de los pacientes adultos con SHU.

Pacientes con otras enfermedades

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Información de seguridad a partir de otros estudios clínicos

Un análisis generalizado de todos los estudios clínicos con eculizumab (11 estudios, 716 pacientes) con 6 entidades nosológicas diferentes a HPN y SHUa, reveló 1 caso de meningitis meningocócica en un paciente no vacunado con nefropatía glomerular membranosa idiopática.

Para otras reacciones adversas, el análisis de los datos de todos los estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes sin HPN (526 pacientes recibieron eculizumab, 221 pacientes recibieron placebo), con una frecuencia del 2% o más en comparación con el grupo de placebo, reveló las siguientes reacciones adversas: infecciones del tracto respiratorio superior, erupciones y lesiones.

Sobredosis

No se han conocido casos de sobredosis con eculizumab.

Interacciones:

Elizaria solo se puede mezclar con solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de cloruro de sodio al 0,45% o solución inyectable de dextrosa (glucosa) al 5%.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Método de Administración

Infusión intravenosa por goteo durante 25 a 45 minutos para adultos y de 1 a 4 horas para pacientes pediátricos.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

El curso de tratamiento para pacientes adultos (≥ 18 años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 600 mg de Elizaria[®] una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 900 mg de Elizaria[®] en la semana 5 con administración adicional de 900 mg de Elizaria[®] cada 14 ± 2 días.

Para pacientes con HPN menores de 18 años, la dosis de Elizaria[®] se determina según el peso del niño:

Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
≥ 40 kg	600 mg una vez a la semana durante 4 semanas	900 mg en la semana 5; luego 900 mg cada 2 semanas
30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5...<10 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas
------------	---	--

Síndrome hemolítico-urémico atípico

El curso de tratamiento para pacientes adultos (≥ 18 años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 900 mg de Elizaria[®] una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 1200 mg de Elizaria[®] en la semana 5 con administración adicional de 1200 mg de Elizaria[®] cada 14 ± 2 días.

Para pacientes con SHUa menores de 18 años, la dosis de Elizaria[®] se determina según el peso del niño:

Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
≥ 40 kg	900 mg una vez a la semana durante 4 semanas	1200 mg en la semana 5; luego 1200 mg cada 2 semanas
30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	300 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Se requiere la administración de una dosis adicional de Elizaria[®] en caso de plasmaféresis, transfusión de plasma de intercambio o infusión de plasma fresco congelado:

Tipo de procedimiento	Dosis previa de Elizaria [®]	Dosis adicional de Elizaria [®] después del procedimiento	Tiempo de la administración adicional de Elizaria [®]
Plasmaféresis o transfusiones de plasma de intercambio	300 mg	300 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	Dentro de los 60 minutos posteriores a cada plasmaféresis o transfusión de plasma de cambio.
	≥ 600 mg	600 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por unidad de plasma fresco congelado	60 minutos antes de la infusión de cada unidad de plasma fresco congelado

Poblaciones específicas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso geriátrico

El producto puede ser prescrito a pacientes mayores de 65 años. No se requieren un régimen de dosificación ni precauciones especiales, aunque la experiencia clínica con el tratamiento en este grupo de edad es limitada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis de Elizaria® en este grupo de pacientes.

Deterioro hepático

No se han realizado estudios especiales sobre la eficacia y seguridad de Elizaria en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020035754 del 21 de octubre de 2020. con el fin de revocar dicha resolución, y que, en consecuencia,

- Conceda la evaluación farmacológica al producto Elizaria® Eculizumab 10 mg/mL, Concentrado para solución para infusión, Vial de vidrio tipo I x 30 mL (Unidosis 300 mg).
- Se apruebe el Inserto Inserto INS-ECU-300-UN 12-06-2019
- En subsidio de lo anterior, se solicita que el trámite invocado por el señor Julio César Villamil Torres, actuando en calidad de apoderado de la sociedad Generium S.A., y efectuado mediante escrito No. 20191112859 del 14 de junio de 2019 se suspenda hasta que cese de manera razonable la fuerza mayor que ha impedido dar continuidad a la visita de certificación de BPM para el fabricante GENERIUM S.A.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.8. GENFILGRAS® PEG

Expediente : 20189035
Radicado : 20201173049
Fecha : 18/11/2020
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada 0,6 mL de solución contiene 6 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto similar a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia severa en pacientes con (LMA) de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la LMA; por lo tanto, se debe usar con precaución en esa población de pacientes.

Los factores estimuladores de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica ni en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución para establecer el diagnóstico diferencial de transformación de blastos en leucemia mieloide crónica frente a LMA.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con LMA de novo con citogenética t (15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. No debe utilizarse este medicamento para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas posológicas establecidas.

Reacciones adversas pulmonares

Tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs), se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de neutrófilos pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de pegfilgrastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resuelven tras reducción de dosis o retirada de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorización de análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar se deben supervisar estrechamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y se han notificado

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe controlarse cuidadosamente (p.ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda controlar regularmente las plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administra en monoterapia o en combinación con medicamentos quimioterápicos que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de estos medicamentos con el aumento del tamaño del bazo y una crisis veno-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de los glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$ en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado reacciones adversas directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con estos medicamentos, si el recuento de leucocitos supera los $50 \times 10^9/l$ tras el nadir esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con un estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim es generalmente baja. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Aortitis

Se ha notificado aortitis después de la administración de filgrastim o pegfilgrastim en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluían fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p. ej. proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos se diagnosticó aortitis mediante TAC y en general se resolvió después de la suspensión de filgrastim o pegfilgrastim.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Movilización de células madre de la sangre

No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg en la movilización de células madre de la sangre en pacientes o donantes sanos.

Otras precauciones especiales

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol en cada unidad de volumen, equivalente a 30 mg por dosis de 6 mg.

Genfilgras® Peg contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Todos los pacientes

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas graves.

Embarazo – Lactancia:

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de pegfilgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar Pegfilgrastim durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de pegfilgrastim/metabolitos en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pegfilgrastim tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas más comúnmente fueron dolor óseo (muy frecuente [$\geq 1/10$]) y dolor musculoesquelético (frecuente [$\geq 1/100$ a $< 1/10$]). El dolor óseo fue mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o de seguimiento con pegfilgrastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuente [$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$]). En pacientes en tratamiento con pegfilgrastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuente).

Se ha notificado de forma poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos; ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” abajo.

Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado, tras la administración de pegfilgrastim, casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos mortales.

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en SDRA, potencialmente mortal.

Se han notificado poco frecuentemente casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: 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 rara ($\geq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes:

Cefalea¹, náuseas¹, dolor oseo.

Frecuentes:

Trombocitopenia¹, leucocitosis¹, dolor músculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello, dolor en la zona de inyección¹, dolor torácico no-cardíaco

Poco frecuentes:

Crisis de células falciformes², esplenomegalia², ruptura esplénica², reacciones de hipersensibilidad, anafilaxis, síndrome de fuga capilar¹, síndrome de distrés respiratorio del adulto², reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar), hemoptisis, síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda)^{1,2}, vasculitis cutánea^{1,2}, glomerulonefritis², reacción en la zona de inyección², aumento de la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina¹, aumento reversible en las pruebas de la función hepática para ALT o AST¹.

Raras:

Aortitis, hemorragia pulmonar.

1 Ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" abajo.

2 Se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización poscomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado poco frecuentemente casos de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado poco frecuentemente acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben pegfilgrastim.

Con el tratamiento inicial o posterior con pegfilgrastim, se han notificado reacciones en la zona de inyección, incluyendo eritema en la zona de inyección (poco frecuente) y dolor en la zona de inyección (acontecimientos frecuentes).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado frecuentemente casos de leucocitosis (recuentos de los leucocitos $> 100 \times 10^9/l$).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados, reversibles y sin efectos clínicos asociados de la lactato deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Se han notificado poco frecuentemente elevaciones en las pruebas de la función hepática de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia poscomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que toman múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los ensayos clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Genfilgras® Peg con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha aumentado la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se han investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Genfilgras® Peg debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

La dosis recomendada de Genfilgras® Peg es de 6 mg (una sola jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg en niños y adolescentes. Los datos actualmente disponibles no permiten hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos con enfermedad renal terminal.

Forma de administración

Las inyecciones se deben administrar por vía subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración.

Antes de usar Genfilgras® Peg se debe comprobar visualmente que la solución esté libre de partículas. Solamente se deben inyectar las soluciones que sean transparentes e incoloras.

La agitación excesiva puede producir el agregamiento de pegfilgrastim, haciéndolo biológicamente inactivo.

Dejar que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente antes de inyectarla.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201173049
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201173049

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. PERSANTIN® AMPOLLAS 10 mg/2 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 19905610
Radicado : 20191210715 / 20201196725
Fecha : 23/10/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición:

Cada ampolla de solución inyectable por 2 mL contiene 10 mg de Dipyridamol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Antiagregante plaquetario, uso diagnóstico en imaginología con talio.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, diátesis hemorrágica, úlcera péptica, colapso circulatorio post- infarto. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotensión.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008687 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2, 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, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir No. V_05 de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191210715
- Texto resumen a incluir en la caja plegadiza del producto referente a contraindicaciones y advertencias allegado mediante radicado No. 20191210715

Nuevas indicaciones:

Persantin® IV está indicado como alternativa a la prueba de ejercicio en las imágenes diagnósticas de perfusión miocárdica y estrés ecocardiográfico para la evaluación de la enfermedad arterial coronaria, particularmente en pacientes que no se pueden ejercitar adecuadamente.

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis y administración

La dosis de Persantin® intravenoso, en la obtención de imágenes de la perfusión miocárdica debe ser ajustada de acuerdo al peso de paciente. La dosis recomendada es de 0,142 mg/kg/minuto (en total 0,567 mg/kg de peso total) infundida durante 4 minutos. La dosis máxima es de 0,84 mg/kg de peso infundidos durante 6–10 minutos. No es recomendable exceder la dosis máxima.

Previamente a la administración intravenosa, Persantin® intravenoso debe ser diluido en una proporción de al menos 1:2 con cloruro de sodio al 0,45%, o 0,9% o glucosa al 5%, para un volumen total de aproximadamente 20 a 50 mL. Una infusión de Persantin® no diluido puede causar irritación local.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Persantin® intravenoso no debe ser mezclado con otros medicamentos en la misma jeringa o recipiente de infusión.

La seguridad y la efectividad en niños aún no ha sido establecida. No se recomienda su uso.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones

Se deben contrastar los beneficios potenciales del uso de Persantin® intravenoso, como complemento en la obtención de imágenes del miocardio, contra los riesgos para el paciente. Pueden originarse reacciones comparables a las del estrés producido por ejercicio, por lo que se indica una supervisión apropiada. Los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria grave pueden correr un riesgo mayor, al igual que los pacientes con antecedentes de asma.

Cuando la obtención de imágenes se lleva a cabo con Persantin® intravenoso, debe contarse con un fácil acceso a aminofilina parenteral para aliviar los efectos adversos como broncoespasmo o dolor torácico. Se debe supervisar los signos vitales a lo largo de 10–15 minutos después de la infusión intravenosa de Persantin®, y debe realizarse un trazado electrocardiográfico usando por lo menos una derivación torácica. Si llegara a manifestarse un dolor torácico grave o un broncoespasmo, se podría administrar aminofilina parenteral por medio de una inyección intravenosa lenta (50 - 100 mg durante 30 a 60 segundos), en un rango de dosis de entre 50 y 250 mg.

La experiencia clínica sugiere que los pacientes que están recibiendo tratamiento con dipiridamol oral y que requieren también exámenes farmacológicos de estrés con dipiridamol intravenoso deben interrumpir los medicamentos que contengan dipiridamol durante las veinticuatro horas previas al examen de estrés. No hacerlo puede afectar la sensibilidad del examen.

En caso de hipotensión grave, el paciente debe colocarse en una posición supina con la cabeza inclinada hacia abajo, de ser necesario, antes de la administración de la aminofilina parenteral. Si 250 mg de aminofilina no alivian los síntomas del dolor torácico dentro de algunos minutos, se puede administrar nitroglicerina sublingual. Si pese al uso de aminofilina y nitroglicerina el dolor de pecho continúa, se debe considerar la posibilidad de un infarto al miocardio.

En pacientes con miastenia gravis se debe considerar la posibilidad de una interacción entre dipiridamol y los inhibidores de la colinesterasa.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe evidencia adecuada de la seguridad del uso de Persantin® intravenoso durante el embarazo humano; sin embargo, se ha usado muchos años sin consecuencias nocivas evidentes. Los estudios preclínicos no han mostrado riesgo (ver la sección de Toxicología).

No obstante, estos medicamentos no deben ser usados durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que se espere que el beneficio sea mayor que el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Persantin® intravenoso solo debe ser usado durante la lactancia si es considerado esencial por el médico.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios que evalúen el efecto de Persantin® intravenoso sobre la fertilidad humana. Los estudios preclínicos con dipiridamol no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto al índice de fertilidad (ver la sección Toxicología).

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos de que pueden sufrir efectos secundarios tales como mareos durante el tratamiento con Persantin® intravenoso. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduce un automóvil o se opera maquinaria. Si los pacientes experimentan mareos, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas: Efectos secundarios

Se han reportado los siguientes efectos adversos durante el uso de Persantin® intravenoso como complemento para la obtención de imágenes del miocardio:

Alteraciones del sistema inmune:

Hipersensibilidad

Reacciones anafilactoides
Angioedema

Alteraciones del sistema nervioso:

Cefalea
Mareo
Parestesia
Ataque isquémico transitorio
Accidente cerebrovascular
Convulsión

Alteraciones cardiacas:

Dolor torácico/angina pectoris
Arritmia
Taquicardia
Infarto del miocardio
Bradicardia
Paro cardíaco
Fibrilación ventricular
Síncope
Paro sinusal
Bloqueo auriculoventricular
Trastornos vasculares:
Hipotensión
Sofocos

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Broncoespasmo
Laringoespasmo

Trastornos gastrointestinales:

Náusea
Dolor abdominal
Diarrea
Vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Urticaria
Exantema

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:

Mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la aplicación:

Muerte cardiaca
Edema

Paraclínicos:

Cambio en el segmento ST-T del electrocardiograma

Cambios en el electrocardiograma

Al usar las dosis altas de Dipiridamol que se emplean en la obtención de imágenes cardíacas, se han reportado más efectos secundarios graves y frecuentes que los reportados durante administración oral o intravenosa en las dosis recomendadas. Sin embargo, todos los datos disponibles sugieren que la proporción de riesgo/beneficio es al menos tan favorable como la proporción riesgo/beneficio de la prueba convencional con esfuerzo.

Nuevas interacciones:

Los derivados de la xantina (tal como la cafeína y teofilina), pueden reducir el efecto vasodilatador del dipiridamol y en consecuencia deben ser evitados durante las 24 horas previas a la obtención de imágenes cardíacas con Persantin®.

El dipiridamol incrementa los niveles plasmáticos y los efectos cardiovasculares de la adenosina.

El dipiridamol puede incrementar el efecto hipotensivo de los medicamentos que reducen la presión sanguínea y pueden contrarrestar el efecto anticolinesterásico de los inhibidores de la colinesterasa y, de este modo, potencialmente agravar la miastenia gravis.

La experiencia clínica sugiere que, en pacientes que ya estén recibiendo dipiridamol oral, la sensibilidad de la prueba de estrés con dipiridamol intravenoso puede verse afectada.

El tratamiento con dipiridamol oral debe ser interrumpido las 24 horas previas al examen.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Persantin® (dipiridamol) IV está indicado como alternativa a la prueba de ejercicio en las imágenes diagnósticas de perfusión miocárdica y estrés ecocardiográfico para la evaluación de la enfermedad arterial coronaria, particularmente en pacientes que no se pueden ejercitar adecuadamente.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y administración:

La dosis de Persantin® intravenoso, en la obtención de imágenes de la perfusión miocárdica debe ser ajustada de acuerdo al peso de paciente. La dosis recomendada es de 0,142 mg/kg/minuto (en total 0,567 mg/kg de peso total) infundida durante 4 minutos. La dosis máxima es de 0,84 mg/kg de peso infundidos durante 6–10 minutos. No es recomendable exceder la dosis máxima.

Previamente a la administración intravenosa, Persantin® intravenoso debe ser diluido en una proporción de al menos 1:2 con cloruro de sodio al 0,45%, o 0,9% o glucosa al 5%, para un volumen total de aproximadamente 20 a 50 mL. Una infusión de Persantin® no diluido puede causar irritación local.

Persantin® intravenoso no debe ser mezclado con otros medicamentos en la misma jeringa o recipiente de infusión.

La seguridad y la efectividad en niños aún no ha sido establecida. No se recomienda su uso.

Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.**
- **Pacientes con enfermedad pulmonar broncoespástica con sibilancias continuas o antecedentes de enfermedad reactiva significativa en las vías respiratorias**
- **Presión arterial sistólica menor de 90 mmHg.**
- **Hipertensión no controlada (presión sistólica de 200 mmHg o diastólica de 110 mmHg)**
- **Angina inestable, síndrome coronario agudo, o menos de 4 días posteriores a infarto del miocardio agudo.**
- **Ingestión de bebidas cafeinadas dentro de las 12 horas anteriores.**

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones:

Se deben contrastar los beneficios potenciales del uso de Persantin® intravenoso, como complemento en la obtención de imágenes del miocardio, contra los riesgos

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para el paciente. Pueden originarse reacciones comparables a las del estrés producido por ejercicio, por lo que se indica una supervisión apropiada. Los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria grave pueden correr un riesgo mayor, al igual que los pacientes con antecedentes de asma.

Cuando la obtención de imágenes se lleva a cabo con Persantin® intravenoso, debe contarse con un fácil acceso a aminofilina parenteral para aliviar los efectos adversos como broncoespasmo o dolor torácico. Se debe supervisar los signos vitales a lo largo de 10–15 minutos después de la infusión intravenosa de Persantin®, y debe realizarse un trazado electrocardiográfico usando por lo menos una derivación torácica. Si llegara a manifestarse un dolor torácico grave o un broncoespasmo, se podría administrar aminofilina parenteral por medio de una inyección intravenosa lenta (50 - 100 mg durante 30 a 60 segundos), en un rango de dosis de entre 50 y 250 mg.

La experiencia clínica sugiere que los pacientes que están recibiendo tratamiento con dipiridamol oral y que requieren también exámenes farmacológicos de estrés con dipiridamol intravenoso deben interrumpir los medicamentos que contengan dipiridamol durante las veinticuatro horas previas al examen de estrés. No hacerlo puede afectar la sensibilidad del examen.

En caso de hipotensión grave, el paciente debe colocarse en una posición supina con la cabeza inclinada hacia abajo, de ser necesario, antes de la administración de la aminofilina parenteral. Si 250 mg de aminofilina no alivian los síntomas del dolor torácico dentro de algunos minutos, se puede administrar nitroglicerina sublingual. Si pese al uso de aminofilina y nitroglicerina el dolor de pecho continúa, se debe considerar la posibilidad de un infarto al miocardio.

En pacientes con miastenia gravis se debe considerar la posibilidad de una interacción entre dipiridamol y los inhibidores de la colinesterasa.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

No existe evidencia adecuada de la seguridad del uso de Persantin® intravenoso durante el embarazo humano; sin embargo, se ha usado muchos años sin consecuencias nocivas evidentes. Los estudios preclínicos no han mostrado riesgo.

No obstante, estos medicamentos no deben ser usados durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que se espere que el beneficio sea mayor que el posible riesgo para el feto.

Lactancia:

Persantin® intravenoso solo debe ser usado durante la lactancia si es considerado esencial por el médico.

Fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen el efecto de Persantin® intravenoso sobre la fertilidad humana. Los estudios preclínicos con dipiridamol no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto al índice de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos de que pueden sufrir efectos secundarios tales como mareos durante el tratamiento con Persantin® intravenoso. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduce un automóvil o se opera maquinaria. Si los pacientes experimentan mareos, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos secundarios:

Se han reportado los siguientes efectos adversos durante el uso de Persantin® intravenoso como complemento para la obtención de imágenes del miocardio:

Alteraciones del sistema inmune:

Hipersensibilidad

Reacciones anafilactoides

Angioedema

Alteraciones del sistema nervioso:

Cefalea

Mareo

Parestesia

Ataque isquémico transitorio

Accidente cerebrovascular

Convulsión

Alteraciones cardíacas:

Dolor torácico/angina pectoris

Arritmia

Taquicardia

Infarto del miocardio

Bradicardia

Paro cardíaco

Fibrilación ventricular

Síncope

Paro sinusal

Bloqueo auriculoventricular

Trastornos vasculares:

Hipotensión

Sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Broncoespasmo

Laringoespasmo

Trastornos gastrointestinales:

Náusea

Dolor abdominal

Diarrea

Vómitos

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Urticaria
Exantema

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:

Mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la aplicación:

Muerte cardíaca
Edema

Paraclínicos:

Cambio en el segmento ST-T del electrocardiograma

Cambios en el electrocardiograma:

Al usar las dosis altas de Dipyridamol que se emplean en la obtención de imágenes cardíacas, se han reportado más efectos secundarios graves y frecuentes que los reportados durante administración oral o intravenosa en las dosis recomendadas. Sin embargo, todos los datos disponibles sugieren que la proporción de riesgo/beneficio es al menos tan favorable como la proporción riesgo/beneficio de la prueba convencional con esfuerzo.

Nuevas interacciones:

Los derivados de la xantina (tal como la cafeína y teofilina), pueden reducir el efecto vasodilatador del dipyridamol y en consecuencia deben ser evitados durante las 24 horas previas a la obtención de imágenes cardíacas con Persantin®.

El dipyridamol incrementa los niveles plasmáticos y los efectos cardiovasculares de la adenosina.

El dipyridamol puede incrementar el efecto hipotensivo de los medicamentos que reducen la presión sanguínea y pueden contrarrestar el efecto anticolinesterásico de los inhibidores de la colinesterasa y, de este modo, potencialmente agravar la miastenia gravis.

La experiencia clínica sugiere que, en pacientes que ya estén recibiendo dipyridamol oral, la sensibilidad de la prueba de estrés con dipyridamol intravenoso puede verse afectada.

El tratamiento con dipyridamol oral debe ser interrumpido las 24 horas previas al examen.

La Sala no recomienda aprobar un texto resumen de contraindicaciones y advertencias para incluir en la caja plegadiza del producto. La Sala recuerda al interesado que aprueba información completa, no resúmenes. Si la información completa no cabe en el empaque, debe anexarse un inserto con la información completa e indicarse en el empaque que se debe consultar el inserto.

Por último, la Sala recomienda negar la información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.2. XTANDI 40 mg

Expediente : 20067345
Radicado : 20191215280 / 20191238174 / 20201199075
Fecha : 28/10/2020
Interesado : Astellas Farma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada capsula blanda contiene 40 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones: (Del Registro)

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nm-CPRC) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT \leq 10 meses.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Xtandi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de composición y en mujeres que están o puedan quedar embarazadas.

Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013031 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 252167-XTA-COL
- Información para Prescribir versión 252167-XTA-COL

Nuevas indicaciones:

Xtandi® está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) en combinación con terapia de deprivación androgénica.
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo resistente a la castración (CPRC).
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso del tratamiento de deprivación androgénica en quienes la quimioterapia no esté clínicamente indicada aún.
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad haya avanzado durante o después de la terapia con docetaxel.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no aporta nueva evidencia que resuelva la incertidumbre en relación con una diferencia madura en el desenlace de sobrevida global en los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) en combinación con terapia de deprivación andrógena (estudio ARCHES), para lo cual es necesario esperar a tener resultados definitivos del estudio en curso.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Xtandi® (enzalutamida) está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo resistente a la castración (CPRC).
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso del tratamiento de deprivación androgénica en quienes la quimioterapia no esté clínicamente indicada aún.
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad haya avanzado durante o después de la terapia con docetaxel.

Por último, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir, por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.1.3. DURATOCIN® 100 mcg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19984250
Radicado : 20201199728
Fecha : 28/10/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:
Cada mL contiene 100 mcg de Carbetocina

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Prevención de la atonía uterina después del parto de un neonato por incisión cesárea bajo anestesia epidural o raquídea. Prevención de la atonía uterina con riesgo de hemorragia posparto luego del parto vaginal del neonato.

Contraindicaciones: (Del Registro)

No debe ser administrado por ninguna razón antes del nacimiento del infante, incluyendo inducción electiva del trabajo de parto. No debe emplearse en cesares de urgencia, pacientes con anestesia diferente a la epidural y espinal, pacientes que presenten enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, coagulopatía, enfermedad renal, hepática o endocrina (excluyendo diabetes gestacional). Trabajo de parto o parto vaginal

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión R-Company Core Data Sheet-18626; Ver. 3.0 allegado mediante radicado No. 20201199728
- Información para Prescribir versión V. Oct2019 allegado mediante radicado No. 20201199728

Nuevas indicaciones:

Duratocin está indicado para la prevención de la hemorragia posparto por atonía uterina.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología:

Cesárea bajo anestesia epidural o espinal:

Extraer 1 mL de Duratocin que contiene 100 microgramos de carbetocina y administrarlo sólo mediante inyección intravenosa, bajo una supervisión médica adecuada en un hospital.

Parto vaginal:

Extraer 1 mL de Duratocin que contiene 100 microgramos de carbetocina y administrarlo mediante inyección intravenosa o intramuscular, bajo una supervisión médica adecuada en un hospital.

Forma de administración

Para administración intravenosa o intramuscular.

La carbetocina solo debe administrarse tras la extracción del bebé y lo antes posible después tras la extracción del niño, preferiblemente antes de extraer la placenta.

Para la administración intravenosa, la carbetocina se deberá administrar lentamente, durante al menos un minuto. Duratocin está destinado únicamente para un solo uso. No se deberá administrar más dosis de carbetocina.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de carbetocina en niños menores de 12 años.

La seguridad y eficacia de carbetocina en adolescentes aún no se ha establecido.

Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 5.1, pero no se puede recomendar ninguna posología.

Nuevas contraindicaciones:

- Durante el embarazo y parto antes de la extracción del niño.
- Carbetocina no deberá usarse para la inducción del parto.
- Hipersensibilidad a la carbetocina, oxitocina o a cualquiera de los excipientes
- Insuficiencia hepática o renal.
- Trastornos cardiovasculares graves.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Epilepsia.

Nuevas precauciones y advertencias:

Carbetocina está destinada para su uso únicamente en unidades de obstetricia especializadas bien equipadas con personal con experiencia y cualificados, que estén disponibles en todo momento.

No se debe utilizar carbetocina en cualquier fase anterior a la extracción del niño ya que su actividad uterotónica persiste durante varias horas. Este aspecto es el que marca la diferencia con la oxitocina ya que después de la interrupción de una perfusión de oxitocina se observa una rápida reducción del efecto observado.

Se deberá determinar la causa en el caso de sangrado vaginal y uterino persistente tras la administración de carbetocina. Se deben tener en cuenta causas como fragmentos de placenta retenidos, laceraciones perineales, vaginales y de cérvix, inadecuada reparación del útero, o problemas en la coagulación.

Carbetocina se debe administrar en dosis única, intramuscular o intravenosa. En caso de administración intravenosa, se debe administrar lentamente durante al menos un minuto. En caso de hipotonía o atonía uterina persistente y el consecuente sangrado excesivo, se deberá considerar la terapia adicional con otro uterotónico. No hay datos de dosis adicionales de carbetocina o del uso de carbetocina tras la atonía uterina persistente después de la administración de oxitocina.

Estudios en animales han demostrado que la carbetocina posee cierta actividad antidiurética (actividad vasopresina: < 0.025 UI/vial) y por lo tanto no puede descartarse una posible hiponatremia, concretamente en pacientes que además recibieron grandes volúmenes de fluidos intravenosos. Se deberá observar la aparición de los primeros signos de somnolencia, apatía y dolor de cabeza para prevenir convulsiones y coma.

En general, la carbetocina deberá usarse con precaución cuando exista migraña, asma, y enfermedades cardiovasculares o algún estado en el cual una adición rápida de agua extracelular pueda producir riesgo para un sistema ya sobrecargado. La decisión de la administración de carbetocina puede realizarse por el médico después de sopesar cuidadosamente el beneficio potencial que carbetocina podría proporcionar en estos casos particulares.

No hay datos disponibles sobre el uso de carbetocina en pacientes con eclampsia. Los pacientes con eclampsia y preeclampsia deben ser cuidadosamente monitorizados.

No se han realizado estudios específicos en diabetes mellitus gestacional.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas con carbetocina durante los ensayos clínicos fueron del mismo tipo y frecuencia que las observadas con oxitocina.

Administración intravenosa* Resumen tabulado de reacciones adversas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 y < 1/10	No conocida (No puede estimarse en base a los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Anemia	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, temblor	Vértigo	
Trastornos cardíacos			Taquicardia ^{***} , bradicardia ^{***} , arritmia ^{***} , isquemia de miocardio ^{***} , y prolongación QT ^{***}
Trastornos vasculares	Hipotensión, rubor		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor de pecho, disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea, dolor abdominal	Sabor metálico, vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Escalofríos, dolor	

* Basados en los estudios de parto por cesárea.

*** Notificado con oxitocina (estrechamente relacionada en estructura a la carbetocina). Se han notificado casos aislados de sudoración en los ensayos clínicos.

Administración intramuscular** - Resumen tabulado de reacciones adversas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos	Poco frecuente ≥ 1/1 000 y < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 y < 1/1 000	No conocida (No puede estimarse en base a los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, vértigo	Temblores	
Trastornos cardíacos	Taquicardia		Bradicardia ^{***} , arritmia ^{***} , isquemia de miocardio ^{***} , y prolongación QT ^{***}
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rubor	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor de pecho	Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea, dolor abdominal, vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escalofrío, pirexia, dolor		

** Basados en estudios de parto vaginal.

*** Notificado con oxitocina (estrechamente relacionada en estructura a la carbetocina).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Durante los ensayos clínicos, se ha administrado carbetocina en asociación con analgésicos, espasmolíticos y agentes usados para anestesia epidural o espinal y no se ha identificado interacción entre estos fármacos. No se han realizado estudios específicos de interacción.

Ya que la carbetocina está relacionada estructuralmente con la oxitocina, no pueden excluirse la existencia de interacciones conocidas que se asocian con oxitocina.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han comunicado casos de hipertensión grave cuando se administró oxitocina 3 a 4 horas tras la administración profiláctica de un vasoconstrictor junto con anestesia de bloqueo caudal.

Cuando se combina con alcaloides ergóticos, tales como metilergometrina, la oxitocina y carbetocina pueden mejorar la presión sanguínea reforzando el efecto de estos agentes. Si se administran oxitocina o metilergometrina tras carbetocina puede haber un riesgo de exposición acumulativa.

Se ha demostrado que las prostaglandinas potencian el efecto de la oxitocina, por lo tanto es posible que pueda ocurrir también con carbetocina. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de prostaglandinas y carbetocina. Si son administrados concomitantemente, el paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado.

Algunos anestésicos inhalados, tales como halotano y ciclopropano pueden reforzar el efecto hipotensivo y debilitar el efecto de la carbetocina en el útero. Se han comunicado arritmias durante el uso concomitante con oxitocina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **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 R-Company Core Data Sheet-18626; Ver. 3.0 allegado mediante radicado No. 20201199728**
- **Información para Prescribir versión V. Oct2019 allegado mediante radicado No. 20201199728**

Nuevas indicaciones:

Duratocin (carbetocina) está indicado para la prevención de la hemorragia posparto por atonía uterina.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología:

Cesárea bajo anestesia epidural o espinal:

Extraer 1 mL de Duratocin que contiene 100 microgramos de carbetocina y administrarlo sólo mediante inyección intravenosa, bajo una supervisión médica adecuada en un hospital.

Parto vaginal:

Extraer 1 mL de Duratocin que contiene 100 microgramos de carbetocina y administrarlo mediante inyección intravenosa o intramuscular, bajo una supervisión médica adecuada en un hospital.

Forma de administración:

Para administración intravenosa o intramuscular.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La carbetocina solo debe administrarse tras la extracción del bebé y lo antes posible después tras la extracción del niño, preferiblemente antes de extraer la placenta.

Para la administración intravenosa, la carbetocina se deberá administrar lentamente, durante al menos un minuto. Duratocin está destinado únicamente para un solo uso. No se deberá administrar más dosis de carbetocina.

Población pediátrica:

No existe un uso relevante de carbetocina en niños menores de 12 años.

La seguridad y eficacia de carbetocina en adolescentes aún no se ha establecido.

Nuevas contraindicaciones:

- Durante el embarazo y parto antes de la extracción del niño.
- Carbetocina no deberá usarse para la inducción del parto.
- Hipersensibilidad a la carbetocina, oxitocina o a cualquiera de los excipientes
- Insuficiencia hepática o renal.
- Trastornos cardiovasculares graves.
- Epilepsia.

Nuevas precauciones y advertencias:

Carbetocina está destinada para su uso únicamente en unidades de obstetricia especializadas bien equipadas con personal con experiencia y cualificados, que estén disponibles en todo momento.

No se debe utilizar carbetocina en cualquier fase anterior a la extracción del niño ya que su actividad uterotónica persiste durante varias horas. Este aspecto es el que marca la diferencia con la oxitocina ya que después de la interrupción de una perfusión de oxitocina se observa una rápida reducción del efecto observado.

Se deberá determinar la causa en el caso de sangrado vaginal y uterino persistente tras la administración de carbetocina. Se deben tener en cuenta causas como fragmentos de placenta retenidos, laceraciones perineales, vaginales y de cérvix, inadecuada reparación del útero, o problemas en la coagulación.

Carbetocina se debe administrar en dosis única, intramuscular o intravenosa. En caso de administración intravenosa, se debe administrar lentamente durante al menos un minuto. En caso de hipotonía o atonía uterina persistente y el consecuente sangrado excesivo, se deberá considerar la terapia adicional con otro uterotónico. No hay datos de dosis adicionales de carbetocina o del uso de carbetocina tras la atonía uterina persistente después de la administración de oxitocina.

Estudios en animales han demostrado que la carbetocina posee cierta actividad antiurética (actividad vasopresina: < 0.025 UI/vial) y por lo tanto no puede descartarse una posible hiponatremia, concretamente en pacientes que además recibieron grandes volúmenes de fluidos intravenosos. Se deberá observar la aparición de los primeros signos de somnolencia, apatía y dolor de cabeza para prevenir convulsiones y coma.

En general, la carbetocina deberá usarse con precaución cuando exista migraña, asma, y enfermedades cardiovasculares o algún estado en el cual una adición rápida de agua extracelular pueda producir riesgo para un sistema ya sobrecargado. La decisión de la administración de carbetocina puede realizarse por el médico después

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de sopesar cuidadosamente el beneficio potencial que carbetocina podría proporcionar en estos casos particulares.

No hay datos disponibles sobre el uso de carbetocina en pacientes con eclampsia. Los pacientes con eclampsia y preeclampsia deben ser cuidadosamente monitorizados.

No se han realizado estudios específicos en diabetes mellitus gestacional.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas con carbetocina durante los ensayos clínicos fueron del mismo tipo y frecuencia que las observadas con oxitocina.

Administración intravenosa* Resumen tabulado de reacciones adversas

Clasificación por órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 y < 1/10	No conocida (No puede estimarse en base a los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Anemia	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, temblor	Vértigo	
Trastornos cardíacos			Taquicardia ^{***} , bradicardia ^{***} , arritmia ^{***} , isquemia de miocardio ^{***} , y prolongación QT ^{***}
Trastornos vasculares	Hipotensión, rubor		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor de pecho, disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea, dolor abdominal	Sabor metálico, vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Escalofríos, dolor	

* Basados en los estudios de parto por cesárea.

*** Notificado con oxitocina (estrechamente relacionada en estructura a la carbetocina).

Se han notificado casos aislados de sudoración en los ensayos clínicos.

Administración intramuscular - Resumen tabulado de reacciones adversas**

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos	Poco frecuente ≥ 1/1 000 y < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 y < 1/1 000	No conocida (No puede estimarse en base a los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, vértigo	Temblores	
Trastornos cardíacos	Taquicardia		Bradicardia ^{***} , arritmia ^{***} , isquemia de miocardio ^{***} , y prolongación QT ^{***}
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rubor	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor de pecho	Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea, dolor abdominal, vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escalofrío, pirexia, dolor		

** Basados en estudios de parto vaginal.

***Notificado con oxitocina (estrechamente relacionada en estructura a la carbetocina).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Nuevas interacciones:

Durante los ensayos clínicos, se ha administrado carbetocina en asociación con analgésicos, espasmolíticos y agentes usados para anestesia epidural o espinal y no se ha identificado interacción entre estos fármacos. No se han realizado estudios específicos de interacción.

Ya que la carbetocina está relacionada estructuralmente con la oxitocina, no pueden excluirse la existencia de interacciones conocidas que se asocian con oxitocina.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han comunicado casos de hipertensión grave cuando se administró oxitocina 3 a 4 horas tras la administración profiláctica de un vasoconstrictor junto con anestesia de bloqueo caudal.

Cuando se combina con alcaloides ergóticos, tales como metilergometrina, la oxitocina y carbetocina pueden mejorar la presión sanguínea reforzando el efecto de estos agentes. Si se administran oxitocina o metilergometrina tras carbetocina puede haber un riesgo de exposición acumulativa.

Se ha demostrado que las prostaglandinas potencian el efecto de la oxitocina, por lo tanto, es posible que pueda ocurrir también con carbetocina. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de prostaglandinas y carbetocina. Si son administrados concomitantemente, el paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado.

Algunos anestésicos inhalados, tales como halotano y ciclopropano pueden reforzar el efecto hipotensivo y debilitar el efecto de la carbetocina en el útero. Se han comunicado arritmias durante el uso concomitante con oxitocina.

3.4.1.4. TAGRISSO® 40 mg

Expediente : 20135473
Radicado : 20201200449
Fecha : 29/10/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 47.7 mg de Osimertinib mesilato equivalentes a 40 mg de Osimertinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para:

-el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (NSCLC) cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).

-el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) positivo para mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGFR TKI.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al producto.

No se debe usar hierba de san juan cuando se está tomando tagrisso®

Precauciones y advertencias:

" si se confirma la presencia de enfermedad pulmonar intersticial discontinuar tagrisso® permanentemente.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- " monitorear electrocardiogramas y electrolitos en pacientes con historia o predisposición a prolongación del qt o que están tomando medicamentos que prolongan el intervalo qt. Retire y luego reinicie a una dosis reducida o descontinúe permanentemente.
- " evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda antes y durante el tratamiento
- " los pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran queratitis deben ser remitidos con prontitud a un especialista oftalmólogo
- " usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y después de la última dosis: 6 semanas para mujeres y 4 meses para hombres.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto al Paciente Doc ID-003804726 Versión 4.0 allegado mediante radicado No. 20201200449
- Información para Prescribir Clave 3-2020 Doc ID-003804731 Versión 5 allegado mediante radicado No. 20201200449

Nuevas indicaciones:

TAGRISSO® (osimertinib) está indicado para:

- El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con TAGRISSO® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar TAGRISSO® se debe determinar el estado de mutación del EGFR usando un método de prueba validado para detectar:

- Deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) (en especímenes tumorales para tratamiento adyuvante y especímenes tumorales o plasmáticos para tratamiento de primera línea.
- Mutaciones de T790M (en especímenes tumorales o plasmáticos luego de progresión durante o después de tratamiento con un EGFR TKI).

Posología

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de TAGRISSO® es 80 mg de osimertinib una vez al día

Duración del tratamiento

Los pacientes en el contexto adyuvante deben recibir tratamiento hasta que ocurra recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se ha estudiado la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de TAGRISSO®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

TAGRISSO® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de TAGRISSO® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidad por reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas para la dosis de TAGRISSO®

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Órgano blanco	Reacción adversa*	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar</i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cardíaco</i>	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Otro</i>	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

* Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente.

Población pediátrica y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años)

El análisis PK de la población indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático

No se han conducido estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático en la farmacocinética del Osimertinib. Según estudios clínicos, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve (Child Pugh A) o daño hepático moderado (Child Pugh B). De modo similar, con base en el análisis farmacocinético (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST) o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de TAGRISSO® en pacientes con daño hepático severo.

Daño renal

Basados en los estudios clínicos y el análisis farmacocinético de la población, no son necesarios los ajustes de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal y severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de la mutación EGFR

Cuando se considera el uso de TAGRISSO como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con NSCLC, el estado positivo de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R)) indica elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar TAGRISSO® como un tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del EGFR. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando DNA de tejido tumoral o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación EGFR.

La determinación positiva del estatus de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de T790M luego de progreso durante o después de tratamiento con EGFR TKI)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



utilizando una prueba basada en tejido o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO®. No obstante, si se usa una prueba de ctDNA basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se reportó Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a EPI (por ej., neumonitis) en -3.7%, y fueron fatales en 0.3% (n=5) de los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO® en los estudios de ADAURA, FLAURA y AURA.

La incidencia de EPI fue de 10.94% en pacientes de etnia japonesa, 1.6% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.5% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a EPI fue de 2.8 meses.

Se debe suspender el tratamiento con TAGRISSO® e investigar prontamente la presencia de EPI en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de EPI (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de EPI, se debe discontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

Eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson

Los reportes de casos de eritema multiforme (EM) y síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) han sido poco frecuentes y raramente informados, respectivamente, en asociación con el tratamiento con TAGRISSO.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de EM y SSJ.

Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de EM, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de TAGRISSO. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de SSJ, TAGRISSO debe interrumpirse o suspenderse de inmediato.

Prolongación del intervalo QTc

En lo posible, evite el uso de TAGRISSO® en pacientes con síndrome de QT largo congénito (véase sección 4.8). Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo QTc. Suspenda TAGRISSO® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con TAGRISSO® a una dosis reducida según se describe en la Tabla 1. Suspenda TAGRISSO® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

Cambios en la contractilidad cardíaca

En los ensayos clínicos, la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 3.2% (40/1233) de pacientes tratados con TAGRISSO® que tenían una evaluación de la LVEF a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con TAGRISSO y el 1,5% (5/331) de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y TAGRISSO®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la LVEF, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo LVEF.

Queratitis

Se reportó queratitis en 0.7% (n=10) de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO® en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO® en 1479 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR,. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en tres estudios aleatorizados Fase 3 (ADAURA, adyuvante, FLAURA, primera línea y AURA3 solo segunda línea) y 2 estudios de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor y un estudio Fase 1 AURA1, de primera línea o mayor). La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%) y rash (erupción cutánea) (45%), paroniquia (33%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISSO® fueron 8.5% y 0.1%, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISSO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 3.2% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 4.6%.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto de datos combinados de los 1479 pacientes positivos para mutación EGFR, quienes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios ADAURA, FLAURA, AURA3, AURA ex, AURA2 y AURA 1.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA^a

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)	Frecuencia de grado 3 o superior según el CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (5.3%)	0
	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuentes (3.7%) ^d	1.1%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (47%)	1.4%
	Estomatitis ^e	Muy frecuente (24%)	0.5%
Trastorno ocular	Queratitis ^f	Infrecuente (0.7%)	0.1%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) ^g	Muy frecuente (45%)	0.7%
	Piel seca ^h	Muy frecuente (32%)	0.1%
	Paroniquia ⁱ	Muy frecuente (33%)	0.4%
	Prurito ^j	Muy frecuente (17%)	0.1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente (1.7%)	0%
	Alopecia	Frecuente (4.6%)	0%
	Eritema Multiforme ^k	Infrecuente (0.3%)	0%
	Syndrome de Stevens-Johnson ^l	Rara (0.02%)	

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Vasculitis Cutánea ^m	Infrecuente (0,2%)	
Investigaciones	Prolongación del intervalo QTc ⁿ	Infrecuente (0.8%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución del recuento plaquetario ^o	Muy frecuente (53%)	1.2%
	Disminución de los leucocitos ^o	Muy frecuente (65%)	1.2%
	Linfocitos Disminuidos ^o	Muy frecuente (62%)	6.1%
	Disminución de los neutrófilos ^o	Muy frecuente (33%)	3.2%
	Incremento de la creatinina en sangre ^o	Frecuente (9.4%)	0%

- a Los datos son agrupados de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA (AURA3) (AURA-ex , AURA 2 y AURA 1); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO® como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d Se informaron 5 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal.
- f Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.
- g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados como EAs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular eritema, folliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme erupción medicamentosa y erosión cutánea, pústula.
- h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema y xerodermia.
- i Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración ungueal, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal distrofia ungueal, infección ungueal, estrias ungueales, onicofagia, onicoclasia, onicolisis, onicomadrosis, onicomalacia y paroniquia.
- j Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- k Cinco de los 1479 pacientes en los estudios ADAURA, AURA y FLAURA informaron eritema multiforme. Informes post-comercialización de eritema multiforme también se han recibido, incluidos 7 informes de un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (N = 3578).
- l Un evento informado en un estudio posterior a la comercialización, y la frecuencia se ha derivado de los estudios FLAURA y AURA y el estudio posterior a la comercialización (N = 5057).
- m Frecuencia estimada El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es 3/1479 (0.20%).
- n Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTcF > 500 ms
- o Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en ADAURA

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>0.9</u>	<u>0</u>
Enfermedad pulmonar intersticial ^d	<u>3.0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	<u>0.6</u>	<u>0</u>	<u>0.3</u>	<u>0</u>
Gastrointestinal disorders				
Diarrea	<u>46.3</u>	<u>2.4</u>	<u>19.8</u>	<u>0.3</u>
Estomatitis ^f	<u>28.2</u>	<u>1.8</u>	<u>6.4</u>	<u>0</u>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^g	<u>39.2</u>	<u>0.3</u>	<u>19.0</u>	<u>0</u>
Paroniquia ^h	<u>36.5</u>	<u>0.9</u>	<u>3.8</u>	<u>0</u>
Piel seca ⁱ	<u>29.4</u>	<u>0.3</u>	<u>7.3</u>	<u>0</u>

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>	<u>Grado NCI</u>	<u>Cualquier Grado (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
Prurito ^j	<u>19.3</u>	<u>0</u>	<u>8.7</u>	<u>0</u>
Alopecia	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>2.0</u>	<u>0</u>

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	<u>1.8</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^k	<u>0.6</u>		<u>0</u>	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Recuento plaquetario disminuido ^l	<u>47.2</u>	<u>0</u>	<u>6.6</u>	<u>0.3</u>
Leucocitos disminuidos ^l	<u>54.0</u>	<u>0</u>	<u>25.4</u>	<u>0</u>
Linfocitos disminuidos ^l	<u>43.8</u>	<u>2.2</u>	<u>14.4</u>	<u>0.9</u>
Neutrófilos disminuidos ^l	<u>25.6</u>	<u>0.3</u>	<u>10.2</u>	<u>0.3</u>
Aumento de la creatinina en sangre ^l	<u>9.8</u>	<u>0</u>	<u>4.5</u>	<u>0.3</u>

En ADAURA, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 22,5 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 18,7 meses para los pacientes del grupo de placebo.

- ^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- ^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0
- ^c Todos los eventos fueron de Grado 3. No hubo muertes
- ^d Casos reportados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- ^e Casos notificados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.
- ^f Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal.
- ^g Casos notificados dentro de los términos agrupados para Reacciones adversas de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustulosa, erupción prurítica, erupción vesicular, erupción folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción por fármacos, erosión cutánea, pústula.
- ^h Casos notificados dentro de los términos agrupados: trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, crestas ungueales, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.
- ⁱ Casos notificados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eccema, xerodermia.
- ^j Casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- ^k Casos notificados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- ^l Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF > 500 mseg.
- ^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en el estudio FLAURA^a

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=279)		Comparador de EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	6.1	0	5.1	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^c	3.9	1.1	2.2	1.4
Trastornos oculares^d				
Queratitis ^d	0.4	0	1.4	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^e	58	2.2	57	2.5
Estomatitis	32	0.7	22	1.1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^e	58	1.1	78	6.9
Piel seca ^h	36	0.4	36	1.1
Paroniquia ⁱ	35	0.4	33	0.7
Prurito ^j	17	0.4	17	0
Alopecia	7.2	0	13	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar^o</u>	1.4	0	2.5	0
Investigaciones				

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prolongación del intervalo QTc ^j	1.1		0.7	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Recuento plaquetario disminuido ^l	51	0.7	12	0.4
Leucocitos disminuidos ^l	72	0.4	31	0.4
Linfocitos disminuidos ^l	63	5.6	36	4.2
Neutrófilos disminuidos ^l	41	3.0	10	0
Aumento de la creatinina en sangre ^l	8.8	0	6.7	0.4

En el estudio FLAURA, la duración media del tratamiento del estudio fue de 16.2 meses para los pacientes del brazo TAGRISSO y 11.5 meses para los pacientes del brazo comparador EGFR TKI.

^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.

^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0

^c Casos reportados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Casos reportados dentro de los términos agrupados: Queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.

^e Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (mortal) en brazo comparador EGFR TKI.

^f Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal

^g Casos reportados dentro de los términos agrupados para EAs de rash: rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular, eritema, folliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión cutánea, pústula.

^h Casos reportados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema, xerodermia.

ⁱ Casos reportados dentro de los términos agrupados: Trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración ungueal, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, surcos ungueales, onicofagia, onicoclasia, onicofagia, onicomadrosis, onicomalacia, paroniquia.

^j Casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

^k Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500 mseg.

^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5. ADRs en el estudio AURA3

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) Frecuencia global (N=136)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	5.4	0	1.5	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^{c,d}	3.6	0.4	0.7	0.7
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	1.1	0	0.7	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Estomatitis	19	0	15	1.5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^f	34	0.7	5.9	0
Piel seca ^h	23	0	4.4	0
Paroniquia ⁱ	22	0	1.5	0
Prurito ^j	13	0	5.1	0
Alopecia	3.6	0	2.9	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</u>	1.8	0	0.7	0
Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^l	1.4		0	
(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)				

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Término MedRA preferido				
Recuento de plaquetas ^k	46	0.7	48	7.4
Leucocitos disminuidos ^k	61	1.1	75	5.3
Neutrófilos disminuidos ^k	27	2.2	49	12
Aumento de la creatinina en sangre ^l	6.5	0	9.2	0

En AURA3, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 8,1 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO

y de 4,2 meses para pacientes en el brazo de quimioterapia

- ^a Solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO®.
- ^b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.
- ^c Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial.
- ^d Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (fatal).
- ^e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, defecto del epitelio corneal y erosión corneal.
- ^f Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal
- ^g Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados para AEs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme, pústula
- ^h Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.
- ⁱ Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, crestas ungueales, onicocalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, Prurito generalizado, Prurito palpebral.
- ^k Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.
- ^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos hematológicos

Se han observado reducciones tempranas en los recuentos promedio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en las pruebas de laboratorio, en pacientes tratados con TAGRISSO®, las cuales se estabilizaron con el transcurso del tiempo y luego permanecieron por encima del límite inferior normal. Se han reportado eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de severidad leve o moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

Prolongación del QTc

De los 1.479 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA tratados con TAGRISSO 80 mg, se encontró que 0.8% de los pacientes (n=12) tenían un QTc mayor de 500 mseg, y 3.1% de los pacientes (n=46) tenían un aumento del QTc mayor de 60 mseg desde el nivel inicial. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo un aumento en la prolongación del intervalo QTx dependiente de la concentración. En los estudios FLAURA o AURA no se reportaron eventos de arritmia relacionados con el QTc.

Poblaciones especiales

Ancianos

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ADAURA, FLAURA y AURA (N=1479), el 43 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 12% tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (14.3 % versus 8.4%). Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (10.7% versus 7.6%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto al Paciente Doc ID-003804726 Versión 4.0 allegado mediante radicado No. 20201200449**
- **Información para Prescribir Clave 3-2020 Doc ID-003804731 Versión 5 allegado mediante radicado No. 20201200449**

Nuevas indicaciones:

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para:

- **El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).**
- **El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).**
- **El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.**

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con TAGRISSO® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar TAGRISSO® se debe determinar el estado de mutación del EGFR usando un método de prueba validado para detectar:

- **Deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) (en especímenes tumorales para tratamiento adyuvante y especímenes tumorales o plasmáticos para tratamiento de primera línea.**
- **Mutaciones de T790M (en especímenes tumorales o plasmáticos luego de progresión durante o después de tratamiento con un EGFR TKI).**

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología:

La dosis recomendada de TAGRISSO® es 80 mg de osimertinib una vez al día

Duración del tratamiento:

Los pacientes en el contexto adyuvante deben recibir tratamiento hasta que ocurra recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se ha estudiado la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis de TAGRISSO®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

TAGRISSO® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis:

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de TAGRISSO® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidad por reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas para la dosis de TAGRISSO®

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Órgano blanco	Reacción adversa*	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar</i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cardíaco</i>	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Otro</i>	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

* Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

Poblaciones especiales de pacientes:

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente.

Población pediátrica y adolescentes:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturlarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado, pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años):

El análisis PK de la población indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático:

No se han conducido estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático en la farmacocinética del Osimertinib. Según estudios clínicos, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve (Child Pugh A) o daño hepático moderado (Child Pugh B). De modo similar, con base en el análisis farmacocinético (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST) o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de TAGRISSO® en pacientes con daño hepático severo.

Daño renal:

Basados en los estudios clínicos y el análisis farmacocinético de la población, no son necesarios los ajustes de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal y severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de la mutación EGFR:

Cuando se considera el uso de TAGRISSO como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con NSCLC, el estado positivo de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R)) indica elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar TAGRISSO® como un tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del EGFR. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando DNA de tejido tumoral o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación EGFR.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La determinación positiva del estatus de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de T790M luego de progreso durante o después de tratamiento con EGFR TKI) utilizando una prueba basada en tejido o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO®. No obstante, si se usa una prueba de ctDNA basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

Se reportó Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a EPI (por ej., neumonitis) en -3.7%, y fueron fatales en 0.3% (n=5) de los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO® en los estudios de ADAURA, FLAURA y AURA.

La incidencia de EPI fue de 10.94% en pacientes de etnia japonesa, 1.6% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.5% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a EPI fue de 2.8 meses.

Se debe suspender el tratamiento con TAGRISSO® e investigar prontamente la presencia de EPI en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de EPI (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de EPI, se debe descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

Eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson:

Los reportes de casos de eritema multiforme (EM) y síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) han sido poco frecuentes y raramente informados, respectivamente, en asociación con el tratamiento con TAGRISSO.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de EM y SSJ.

Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de EM, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de TAGRISSO. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de SSJ, TAGRISSO debe interrumpirse o suspenderse de inmediato.

Prolongación del intervalo QTc:

En lo posible, evite el uso de TAGRISSO® en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo QTc. Suspenda TAGRISSO® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con TAGRISSO® a una dosis reducida según se describe en la Tabla 1. Suspenda TAGRISSO® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cambios en la contractilidad cardíaca:

En los ensayos clínicos, la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 3.2% (40/1233) de pacientes tratados con TAGRISSO® que tenían una evaluación de la LVEF a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con TAGRISSO y el 1,5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y TAGRISSO®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la LVEF, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo LVEF.

Queratitis:

Se reportó queratitis en 0.7% (n=10) de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO® en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general del perfil de seguridad:

Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR:

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO® en 1479 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en tres estudios aleatorizados Fase 3 (ADAURA, adyuvante, FLAURA, primera línea y AURA3 solo segunda línea) y 2 estudios de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor y un estudio Fase 1 AURA1, de primera línea o mayor). La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%) y rash (erupción cutánea) (45%), paroniquia (33%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISSO® fueron 8.5% y 0.1%, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISSO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 3.2% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 4.6%.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

Lista tabulada de reacciones adversas:

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto de datos combinados de los 1479 pacientes positivos para mutación EGFR, quienes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios ADAURA, FLAURA, AURA3, AURA ex, AURA2 y AURA 1.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA^a

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)	Frecuencia de grado 3 o superior según el CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (5.3%)	0
	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuentes (3.7%) ^d	1.1%

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (47%)	1.4%
	Estomatitis ^a	Muy frecuente (24%)	0.5%
Trastorno ocular	Queratitis ^f	Infrecuente (0.7%)	0.1%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) ^g	Muy frecuente (45%)	0.7%
	Piel seca ^h	Muy frecuente (32%)	0.1%
	Paroniquia ⁱ	Muy frecuente (33%)	0.4%
	Prurito ^j	Muy frecuente (17%)	0.1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente (1.7%)	0%
	Alopecia	Frecuente (4.6%)	0%
	Eritema Multiforme ^k	Infrecuente (0.3%)	0%
	Síndrome de Stevens-Johnson ^l	Rara (0.02%)	
	Vasculitis Cutánea ^m	Infrecuente (0,2%)	
Investigaciones	Prolongación del intervalo QTc ⁿ	Infrecuente (0.8%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución del recuento plaquetario ^o	Muy frecuente (53%)	1.2%

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disminución de los leucocitos ^o	Muy frecuente (65%)	1.2%
Linfocitos Disminuidos ^o	Muy frecuente (62%)	6.1%
Disminución de los neutrófilos ^o	Muy frecuente (33%)	3.2%
Incremento de la creatinina en sangre ^o	Frecuente (9.4%)	0%

- a Los datos son agrupados de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA (AURA3) (AURA-ex , AURA 2 y AURA 1); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO® como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d Se informaron 5 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal.
- f Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.
- g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados como EAs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular eritema, folliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme erupción medicamentosa y erosión cutánea, pústula.
- h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema y xerodermia.
- i Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración ungueal, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal distrofia ungueal, infección ungueal, estrías ungueales, onicocalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia y paroniquia.
- j Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- k Cinco de los 1479 pacientes en los estudios ADAURA, AURA y FLAURA informaron eritema multiforme. Informes post-comercialización de eritema multiforme también se han recibido, incluidos 7 informes de un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (N = 3578).
- l Un evento informado en un estudio posterior a la comercialización, y la frecuencia se ha derivado de los estudios FLAURA y AURA y el estudio posterior a la comercialización (N = 5057).
- m Frecuencia estimada El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es 3/1479 (0.20%).
- n Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTcF> 500 ms
- o Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en ADAURA

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>0.9</u>	<u>0</u>
Enfermedad pulmonar intersticial ^d	<u>3.0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	<u>0.6</u>	<u>0</u>	<u>0.3</u>	<u>0</u>
Gastrointestinal disorders				
Diarrea	<u>46.3</u>	<u>2.4</u>	<u>19.8</u>	<u>0.3</u>
Estomatitis ^f	<u>28.2</u>	<u>1.8</u>	<u>6.4</u>	<u>0</u>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^g	<u>39.2</u>	<u>0.3</u>	<u>19.0</u>	<u>0</u>
Paroniquia ^h	<u>36.5</u>	<u>0.9</u>	<u>3.8</u>	<u>0</u>
Piel seca ⁱ	<u>29.4</u>	<u>0.3</u>	<u>7.3</u>	<u>0</u>

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>	<u>Grado NCI</u>	<u>Cualquier Grado (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
Prurito ^j	<u>19.3</u>	<u>0</u>	<u>8.7</u>	<u>0</u>
Alopecia	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>2.0</u>	<u>0</u>

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	<u>1.8</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^k	<u>0.6</u>		<u>0</u>	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Recuento plaquetario disminuido ^l	<u>47.2</u>	<u>0</u>	<u>6.6</u>	<u>0.3</u>
Leucocitos disminuidos ^l	<u>54.0</u>	<u>0</u>	<u>25.4</u>	<u>0</u>
Linfocitos disminuidos ^l	<u>43.8</u>	<u>2.2</u>	<u>14.4</u>	<u>0.9</u>
Neutrófilos disminuidos ^l	<u>25.6</u>	<u>0.3</u>	<u>10.2</u>	<u>0.3</u>
Aumento de la creatinina en sangre ^l	<u>9.8</u>	<u>0</u>	<u>4.5</u>	<u>0.3</u>

En ADAURA, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 22,5 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 18,7 meses para los pacientes del grupo de placebo.

- ^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- ^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0
- ^c Todos los eventos fueron de Grado 3. No hubo muertes
- ^d Casos reportados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- ^e Casos notificados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.
- ^f Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal.
- ^g Casos notificados dentro de los términos agrupados para Reacciones adversas de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustulosa, erupción prurítica, erupción vesicular, erupción folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción por fármacos, erosión cutánea, pústula.
- ^h Casos notificados dentro de los términos agrupados: trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, crestas ungueales, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.
- ⁱ Casos notificados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eccema, xerodermia.
- ^j Casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- ^k Casos notificados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- ^l Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF > 500 mseg.
- ^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en el estudio FLAURA^a

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=279)		Comparador de EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	6.1	0	5.1	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^c	3.9	1.1	2.2	1.4
Trastornos oculares^d				
Queratitis ^d	0.4	0	1.4	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^e	58	2.2	57	2.5
Estomatitis	32	0.7	22	1.1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^e	58	1.1	78	6.9
Piel seca ^h	36	0.4	36	1.1
Paroniquia ⁱ	35	0.4	33	0.7
Prurito ^j	17	0.4	17	0
Alopecia	7.2	0	13	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar^o</u>	1.4	0	2.5	0
Investigaciones				

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prolongación del intervalo QTc ^j	1.1		0.7	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Recuento plaquetario disminuido ^l	51	0.7	12	0.4
Leucocitos disminuidos ^l	72	0.4	31	0.4
Linfocitos disminuidos ^l	63	5.6	36	4.2
Neutrófilos disminuidos ^l	41	3.0	10	0
Aumento de la creatinina en sangre ^l	8.8	0	6.7	0.4

En el estudio FLAURA, la duración media del tratamiento del estudio fue de 16.2 meses para los pacientes del brazo TAGRISSO y 11.5 meses para los pacientes del brazo comparador EGFR TKI.

^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.

^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0

^c Casos reportados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Casos reportados dentro de los términos agrupados: Queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.

^e Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (mortal) en brazo comparador EGFR TKI.

^f Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal

^g Casos reportados dentro de los términos agrupados para EAs de rash: rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular, eritema, folliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión cutánea, pústula.

^h Casos reportados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema, xerodermia.

ⁱ Casos reportados dentro de los términos agrupados: Trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración ungueal, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, surcos ungueales, onicofagia, onicoclasia, onicofagia, onicomadrosis, onicomalacia, paroniquia.

^j Casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

^k Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500 mseg.

^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Tabla 5. ADRs en el estudio AURA3

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) Frecuencia global (N=136)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	5.4	0	1.5	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^{c,d}	3.6	0.4	0.7	0.7
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	1.1	0	0.7	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Estomatitis	19	0	15	1.5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^f	34	0.7	5.9	0
Piel seca ^h	23	0	4.4	0
Paroniquia ⁱ	22	0	1.5	0
Prurito ^j	13	0	5.1	0
Alopecia	3.6	0	2.9	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</u>	1.8	0	0.7	0
Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^l	1.4		0	
(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)				

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Término MedRA preferido				
Recuento de plaquetas ^k	46	0.7	48	7.4
Leucocitos disminuidos ^k	61	1.1	75	5.3
Neutrófilos disminuidos ^k	27	2.2	49	12
Aumento de la creatinina en sangre ^l	6.5	0	9.2	0

En AURA3, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 8,1 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO

y de 4,2 meses para pacientes en el brazo de quimioterapia

- ^a Solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO®.
- ^b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.
- ^c Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial.
- ^d Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (fatal).
- ^e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, defecto del epitelio corneal y erosión corneal.
- ^f Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal
- ^g Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados para AEs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme, pústula
- ^h Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.
- ⁱ Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, crestas ungueales, onicocalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, Prurito generalizado, Prurito palpebral.
- ^k Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.
- ^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Eventos hematológicos:

Se han observado reducciones tempranas en los recuentos promedio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en las pruebas de laboratorio, en pacientes tratados con TAGRISSO®, las cuales se estabilizaron con el transcurso del tiempo y luego permanecieron por encima del límite inferior > normal. Se han reportado eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de severidad leve o moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

Prolongación del QTc:

De los 1.479 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA tratados con TAGRISSO 80 mg, se encontró que 0.8% de los pacientes (n=12) tenían un QTc mayor de 500 mseg, y 3.1% de los pacientes (n=46) tenían un aumento del QTc mayor de 60 mseg desde el nivel inicial. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo un aumento en la prolongación del intervalo QTx dependiente de la concentración. En los estudios FLAURA o AURA no se reportaron eventos de arritmia relacionados con el QTc.

Poblaciones especiales:

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ancianos:

En ADAURA, FLAURA y AURA (N=1479), el 43 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 12% tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (14.3 % versus 8.4%). Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (10.7% versus 7.6%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes.

3.4.1.5. TAGRISSO® 80 mg

Expediente : 20118029
Radicado : 20201200455
Fecha : 29/10/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 95.4 mg de Osimertinib mesilato equivalentes a 80 mg de Osimertinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para:

-el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (NSCLC) cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).

-el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) positivo para mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al producto.

No se debe usar hierba de san juan cuando se está tomando tagrisso®

Precauciones y advertencias:

"si se confirma la presencia de enfermedad pulmonar intersticial discontinuar tagrisso® permanentemente.

"monitorear electrocardiogramas y electrolitos en pacientes con historia o predisposición a prolongación del qt o que están tomando medicamentos que prolongan el intervalo qt. Retire y luego reinicie a una dosis reducida o discontinúe permanentemente.

"evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda antes y durante el tratamiento

"los pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran queratitis deben ser remitidos con prontitud a un especialista oftalmólogo

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



"usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y después de la última dosis: 6 semanas para mujeres y 4 meses para hombres.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto al Paciente Doc ID-003804726 Versión 4.0 allegado mediante radicado No. 20201200455
- Información para Prescribir Clave 3-2020 Doc ID-003804731 Versión 5 allegado mediante radicado No. 20201200455

Nuevas indicaciones:

TAGRISO® (osimertinib) está indicado para:

- El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con TAGRISO® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar TAGRISO® se debe determinar el estado de mutación del EGFR usando un método de prueba validado para detectar:

- Deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) (en especímenes tumorales para tratamiento adyuvante y especímenes tumorales o plasmáticos para tratamiento de primera línea.
- Mutaciones de T790M (en especímenes tumorales o plasmáticos luego de progresión durante o después de tratamiento con un EGFR TKI).

Posología

La dosis recomendada de TAGRISO® es 80 mg de osimertinib una vez al día

Duración del tratamiento

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes en el contexto adyuvante deben recibir tratamiento hasta que ocurra recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se ha estudiado la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de TAGRISSO®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

TAGRISSO® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de TAGRISSO® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidad por reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas para la dosis de TAGRISSO®

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Órgano blanco	Reacción adversa*	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar</i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cardíaco</i>	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Otro</i>	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

* Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente.

Población pediátrica y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años)

El análisis PK de la población indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático

No se han conducido estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático en la farmacocinética del Osimertinib. Según estudios clínicos, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve (Child Pugh A) o daño hepático moderado (Child Pugh B). De modo similar, con base en el análisis farmacocinético (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST) o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de TAGRISSO® en pacientes con daño hepático severo.

Daño renal

Basados en los estudios clínicos y el análisis farmacocinético de la población, no son necesarios los ajustes de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal y severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de la mutación EGFR

Cuando se considera el uso de TAGRISSO como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con NSCLC, el estado positivo de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R)) indica elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar TAGRISSO® como un tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del EGFR. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando DNA de tejido tumoral o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación EGFR.

La determinación positiva del estatus de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de T790M luego de progreso durante o después de tratamiento con EGFR TKI)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



utilizando una prueba basada en tejido o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO®. No obstante, si se usa una prueba de ctDNA basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se reportó Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a EPI (por ej., neumonitis) en -3.7%, y fueron fatales en 0.3% (n=5) de los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO® en los estudios de ADAURA, FLAURA y AURA.

La incidencia de EPI fue de 10.94% en pacientes de etnia japonesa, 1.6% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.5% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a EPI fue de 2.8 meses.

Se debe suspender el tratamiento con TAGRISSO® e investigar prontamente la presencia de EPI en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de EPI (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de EPI, se debe discontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

Eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson

Los reportes de casos de eritema multiforme (EM) y síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) han sido poco frecuentes y raramente informados, respectivamente, en asociación con el tratamiento con TAGRISSO.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de EM y SSJ.

Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de EM, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de TAGRISSO. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de SSJ, TAGRISSO debe interrumpirse o suspenderse de inmediato.

Prolongación del intervalo QTc

En lo posible, evite el uso de TAGRISSO® en pacientes con síndrome de QT largo congénito (véase sección 4.8). Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo QTc. Suspenda TAGRISSO® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con TAGRISSO® a una dosis reducida según se describe en la Tabla 1. Suspenda TAGRISSO® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

Cambios en la contractilidad cardíaca

En los ensayos clínicos, la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 3.2% (40/1233) de pacientes tratados con TAGRISSO® que tenían una evaluación de la LVEF a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con TAGRISSO y el 1,5% (5/331) de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y TAGRISSO®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la LVEF, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo LVEF.

Queratitis

Se reportó queratitis en 0.7% (n=10) de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO® en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO® en 1479 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR,. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en tres estudios aleatorizados Fase 3 (ADAURA, adyuvante, FLAURA, primera línea y AURA3 solo segunda línea) y 2 estudios de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor y un estudio Fase 1 AURA1, de primera línea o mayor). La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%) y rash (erupción cutánea) (45%), paroniquia (33%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISSO® fueron 8.5% y 0.1%, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISSO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 3.2% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 4.6%.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto de datos combinados de los 1479 pacientes positivos para mutación EGFR, quienes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios ADAURA, FLAURA, AURA3, AURA ex , AURA2 y AURA 1.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA^a

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)	Frecuencia de grado 3 o superior según el CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (5.3%)	0
	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuentes (3.7%) ^d	1.1%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (47%)	1.4%
	Estomatitis ^e	Muy frecuente (24%)	0.5%
Trastorno ocular	Queratitis ^f	Infrecuente (0.7%)	0.1%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) ^g	Muy frecuente (45%)	0.7%
	Piel seca ^h	Muy frecuente (32%)	0.1%
	Paroniquia ⁱ	Muy frecuente (33%)	0.4%
	Prurito ^j	Muy frecuente (17%)	0.1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente (1.7%)	0%
	Alopecia	Frecuente (4.6%)	0%
	Eritema Multiforme ^k	Infrecuente (0.3%)	0%
	Syndrome de Stevens-Johnson ^l	Rara (0.02%)	

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Vasculitis Cutánea ^m	Infrecuente (0,2%)	
Investigaciones	Prolongación del intervalo QTc ⁿ	Infrecuente (0.8%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución del recuento plaquetario ^o	Muy frecuente (53%)	1.2%
	Disminución de los leucocitos ^o	Muy frecuente (65%)	1.2%
	Linfocitos Disminuidos ^o	Muy frecuente (62%)	6.1%
	Disminución de los neutrófilos ^o	Muy frecuente (33%)	3.2%
	Incremento de la creatinina en sangre ^o	Frecuente (9.4%)	0%

- a Los datos son agrupados de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA (AURA3) (AURA-ex , AURA 2 y AURA 1); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO® como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d Se informaron 5 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal.
- f Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.
- g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados como EAs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular eritema, folliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme erupción medicamentosa y erosión cutánea, pústula.
- h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema y xerodermia.
- i Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración ungueal, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal distrofia ungueal, infección ungueal, estrias ungueales, onicofagia, onicoclasia, onicolisis, onicomadrosis, onicomalacia y paroniquia.
- j Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- k Cinco de los 1479 pacientes en los estudios ADAURA, AURA y FLAURA informaron eritema multiforme. Informes post-comercialización de eritema multiforme también se han recibido, incluidos 7 informes de un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (N = 3578).
- l Un evento informado en un estudio posterior a la comercialización, y la frecuencia se ha derivado de los estudios FLAURA y AURA y el estudio posterior a la comercialización (N = 5057).
- m Frecuencia estimada El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es 3/1479 (0.20%).
- n Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTcF > 500 ms
- o Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en ADAURA

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>0.9</u>	<u>0</u>
Enfermedad pulmonar intersticial ^d	<u>3.0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	<u>0.6</u>	<u>0</u>	<u>0.3</u>	<u>0</u>
Gastrointestinal disorders				
Diarrea	<u>46.3</u>	<u>2.4</u>	<u>19.8</u>	<u>0.3</u>
Estomatitis ^f	<u>28.2</u>	<u>1.8</u>	<u>6.4</u>	<u>0</u>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^g	<u>39.2</u>	<u>0.3</u>	<u>19.0</u>	<u>0</u>
Paroniquia ^h	<u>36.5</u>	<u>0.9</u>	<u>3.8</u>	<u>0</u>
Piel seca ⁱ	<u>29.4</u>	<u>0.3</u>	<u>7.3</u>	<u>0</u>

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>	<u>Grado NCI</u>	<u>Cualquier Grado (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
Prurito ^j	<u>19.3</u>	<u>0</u>	<u>8.7</u>	<u>0</u>
Alopecia	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>2.0</u>	<u>0</u>

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	<u>1.8</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^k	<u>0.6</u>		<u>0</u>	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Recuento plaquetario disminuido ^l	<u>47.2</u>	<u>0</u>	<u>6.6</u>	<u>0.3</u>
Leucocitos disminuidos ^l	<u>54.0</u>	<u>0</u>	<u>25.4</u>	<u>0</u>
Linfocitos disminuidos ^l	<u>43.8</u>	<u>2.2</u>	<u>14.4</u>	<u>0.9</u>
Neutrófilos disminuidos ^l	<u>25.6</u>	<u>0.3</u>	<u>10.2</u>	<u>0.3</u>
Aumento de la creatinina en sangre ^l	<u>9.8</u>	<u>0</u>	<u>4.5</u>	<u>0.3</u>

En ADAURA, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 22,5 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 18,7 meses para los pacientes del grupo de placebo.

- ^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- ^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0
- ^c Todos los eventos fueron de Grado 3. No hubo muertes
- ^d Casos reportados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- ^e Casos notificados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.
- ^f Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal.
- ^g Casos notificados dentro de los términos agrupados para Reacciones adversas de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustulosa, erupción prurítica, erupción vesicular, erupción folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción por fármacos, erosión cutánea, pústula.
- ^h Casos notificados dentro de los términos agrupados: trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, crestas ungueales, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.
- ⁱ Casos notificados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eccema, xerodermia.
- ^j Casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- ^k Casos notificados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- ^l Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF > 500 mseg.
- ^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en el estudio FLAURA^a

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=279)		Comparador de EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	6.1	0	5.1	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^c	3.9	1.1	2.2	1.4
Trastornos oculares^d				
Queratitis ^d	0.4	0	1.4	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^e	58	2.2	57	2.5
Estomatitis	32	0.7	22	1.1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^e	58	1.1	78	6.9
Piel seca ^h	36	0.4	36	1.1
Paroniquia ⁱ	35	0.4	33	0.7
Prurito ^j	17	0.4	17	0
Alopecia	7.2	0	13	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar^o</u>	1.4	0	2.5	0
Investigaciones				

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prolongación del intervalo QTc ^j	1.1		0.7	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Recuento plaquetario disminuido ^l	51	0.7	12	0.4
Leucocitos disminuidos ^l	72	0.4	31	0.4
Linfocitos disminuidos ^l	63	5.6	36	4.2
Neutrófilos disminuidos ^l	41	3.0	10	0
Aumento de la creatinina en sangre ^l	8.8	0	6.7	0.4

En el estudio FLAURA, la duración media del tratamiento del estudio fue de 16.2 meses para los pacientes del brazo TAGRISSO y 11.5 meses para los pacientes del brazo comparador EGFR TKI.

^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.

^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0

^c Casos reportados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Casos reportados dentro de los términos agrupados: Queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.

^e Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (mortal) en brazo comparador EGFR TKI.

^f Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal

^g Casos reportados dentro de los términos agrupados para EAs de rash: rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular, eritema, folliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión cutánea, pústula.

^h Casos reportados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema, xerodermia.

ⁱ Casos reportados dentro de los términos agrupados: Trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración ungueal, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, surcos ungueales, onicofagia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

^j Casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

^k Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500 mseg.

^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5. ADRs en el estudio AURA3

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) Frecuencia global (N=136)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	5.4	0	1.5	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^{c,d}	3.6	0.4	0.7	0.7
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	1.1	0	0.7	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Estomatitis	19	0	15	1.5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^f	34	0.7	5.9	0
Piel seca ^h	23	0	4.4	0
Paroniquia ⁱ	22	0	1.5	0
Prurito ^j	13	0	5.1	0
Alopecia	3.6	0	2.9	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</u>	1.8	0	0.7	0
Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^l	1.4		0	
(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)				

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Término MedRA preferido				
Recuento de plaquetas ^k	46	0.7	48	7.4
Leucocitos disminuidos ^k	61	1.1	75	5.3
Neutrófilos disminuidos ^k	27	2.2	49	12
Aumento de la creatinina en sangre ^l	6.5	0	9.2	0

En AURA3, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 8,1 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO

y de 4,2 meses para pacientes en el brazo de quimioterapia

- ^a Solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO®.
- ^b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.
- ^c Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial.
- ^d Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (fatal).
- ^e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, defecto del epitelio corneal y erosión corneal.
- ^f Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal
- ^g Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados para AEs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme, pústula
- ^h Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.
- ⁱ Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, crestas ungueales, onicocalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, Prurito generalizado, Prurito palpebral.
- ^k Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.
- ^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos hematológicos

Se han observado reducciones tempranas en los recuentos promedio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en las pruebas de laboratorio, en pacientes tratados con TAGRISSO®, las cuales se estabilizaron con el transcurso del tiempo y luego permanecieron por encima del límite inferior normal. Se han reportado eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de severidad leve o moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

Prolongación del QTc

De los 1.479 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA tratados con TAGRISSO 80 mg, se encontró que 0.8% de los pacientes (n=12) tenían un QTc mayor de 500 mseg, y 3.1% de los pacientes (n=46) tenían un aumento del QTc mayor de 60 mseg desde el nivel inicial. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo un aumento en la prolongación del intervalo QTx dependiente de la concentración. En los estudios FLAURA o AURA no se reportaron eventos de arritmia relacionados con el QTc.

Poblaciones especiales

Ancianos

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ADAURA, FLAURA y AURA (N=1479), el 43 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 12% tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥ 65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (14.3 % versus 8.4%). Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (10.7% versus 7.6%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto al Paciente Doc ID-003804726 Versión 4.0 allegado mediante radicado No. 20201200455**
- **Información para Prescribir Clave 3-2020 Doc ID-003804731 Versión 5 allegado mediante radicado No. 20201200455**

Nuevas indicaciones:

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para:

- **El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).**
- **El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).**
- **El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.**

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con TAGRISSO® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar TAGRISSO® se debe determinar el estado de mutación del EGFR usando un método de prueba validado para detectar:

- **Deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) (en especímenes tumorales para tratamiento adyuvante y especímenes tumorales o plasmáticos para tratamiento de primera línea.**
- **Mutaciones de T790M (en especímenes tumorales o plasmáticos luego de progresión durante o después de tratamiento con un EGFR TKI).**

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología:

La dosis recomendada de TAGRISSO® es 80 mg de osimertinib una vez al día.

Duración del tratamiento:

Los pacientes en el contexto adyuvante deben recibir tratamiento hasta que ocurra recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se ha estudiado la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis de TAGRISSO®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

TAGRISSO® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis:

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de TAGRISSO® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidad por reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas para la dosis de TAGRISSO®

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Órgano blanco	Reacción adversa*	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar</i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cardíaco</i>	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Otro</i>	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

* Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

Poblaciones especiales de pacientes:

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente.

Población pediátrica y adolescentes:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado, pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años):

El análisis PK de la población indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático:

No se han conducido estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático en la farmacocinética del Osimertinib. Según estudios clínicos, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve (Child Pugh A) o daño hepático moderado (Child Pugh B). De modo similar, con base en el análisis farmacocinético (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST) o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de TAGRISSO® en pacientes con daño hepático severo.

Daño renal:

Basados en los estudios clínicos y el análisis farmacocinético de la población, no son necesarios los ajustes de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal y severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de la mutación EGFR:

Cuando se considera el uso de TAGRISSO como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con NSCLC, el estado positivo de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R)) indica elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar TAGRISSO® como un tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del EGFR. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando DNA de tejido tumoral o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación EGFR.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La determinación positiva del estatus de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de T790M luego de progreso durante o después de tratamiento con EGFR TKI) utilizando una prueba basada en tejido o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO®. No obstante, si se usa una prueba de ctDNA basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

Se reportó Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a EPI (por ej., neumonitis) en -3.7%, y fueron fatales en 0.3% (n=5) de los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO® en los estudios de ADAURA, FLAURA y AURA.

La incidencia de EPI fue de 10.94% en pacientes de etnia japonesa, 1.6% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.5% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a EPI fue de 2.8 meses.

Se debe suspender el tratamiento con TAGRISSO® e investigar prontamente la presencia de EPI en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de EPI (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de EPI, se debe descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

Eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson:

Los reportes de casos de eritema multiforme (EM) y síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) han sido poco frecuentes y raramente informados, respectivamente, en asociación con el tratamiento con TAGRISSO.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de EM y SSJ.

Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de EM, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de TAGRISSO. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de SSJ, TAGRISSO debe interrumpirse o suspenderse de inmediato.

Prolongación del intervalo QTc:

En lo posible, evite el uso de TAGRISSO® en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo QTc. Suspenda TAGRISSO® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con TAGRISSO® a una dosis reducida según se describe en la Tabla 1. Suspenda TAGRISSO® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cambios en la contractilidad cardíaca:

En los ensayos clínicos, la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 3.2% (40/1233) de pacientes tratados con TAGRISSO® que tenían una evaluación de la LVEF a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con TAGRISSO y el 1,5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y TAGRISSO®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la LVEF, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo LVEF.

Queratitis:

Se reportó queratitis en 0.7% (n=10) de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO® en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO® en 1479 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en tres estudios aleatorizados Fase 3 (ADAURA, adyuvante, FLAURA, primera línea y AURA3 solo segunda línea) y 2 estudios de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor y un estudio Fase 1 AURA1, de primera línea o mayor). La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%) y rash (erupción cutánea) (45%), paroniquia (33%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISSO® fueron 8.5% y 0.1%, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISSO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 3.2% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 4.6%.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto de datos combinados de los 1479 pacientes positivos para mutación EGFR, quienes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios ADAURA, FLAURA, AURA3, AURA ex, AURA2 y AURA 1.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA^a

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)	Frecuencia de grado 3 o superior según el CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (5.3%)	0
	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuentes (3.7%) ^d	1.1%



Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (47%)	1.4%
	Estomatitis ^a	Muy frecuente (24%)	0.5%
Trastorno ocular	Queratitis ^f	Infrecuente (0.7%)	0.1%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) ^g	Muy frecuente (45%)	0.7%
	Piel seca ^h	Muy frecuente (32%)	0.1%
	Paroniquia ⁱ	Muy frecuente (33%)	0.4%
	Prurito ^j	Muy frecuente (17%)	0.1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente (1.7%)	0%
	Alopecia	Frecuente (4.6%)	0%
	Eritema Multiforme ^k	Infrecuente (0.3%)	0%
	Síndrome de Stevens-Johnson ^l	Rara (0.02%)	
	Vasculitis Cutánea ^m	Infrecuente (0,2%)	
Investigaciones	Prolongación del intervalo QTc ⁿ	Infrecuente (0.8%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución del recuento plaquetario ^o	Muy frecuente (53%)	1.2%

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disminución de los leucocitos ^o	Muy frecuente (65%)	1.2%
Linfocitos Disminuidos ^o	Muy frecuente (62%)	6.1%
Disminución de los neutrófilos ^o	Muy frecuente (33%)	3.2%
Incremento de la creatinina en sangre ^o	Frecuente (9.4%)	0%

- a Los datos son agrupados de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA (AURA3) (AURA-ex , AURA 2 y AURA 1); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO® como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d Se informaron 5 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal.
- f Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.
- g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados como EAs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular eritema, folliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme erupción medicamentosa y erosión cutánea, pústula.
- h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema y xerodermia.
- i Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración ungueal, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal distrofia ungueal, infección ungueal, estrías ungueales, onicocalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia y paroniquia.
- j Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- k Cinco de los 1479 pacientes en los estudios ADAURA, AURA y FLAURA informaron eritema multiforme. Informes post-comercialización de eritema multiforme también se han recibido, incluidos 7 informes de un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (N = 3578).
- l Un evento informado en un estudio posterior a la comercialización, y la frecuencia se ha derivado de los estudios FLAURA y AURA y el estudio posterior a la comercialización (N = 5057).
- m Frecuencia estimada El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es 3/1479 (0.20%).
- n Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTcF> 500 ms
- o Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en ADAURA

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>0.9</u>	<u>0</u>
Enfermedad pulmonar intersticial ^d	<u>3.0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	<u>0.6</u>	<u>0</u>	<u>0.3</u>	<u>0</u>
Gastrointestinal disorders				
Diarrea	<u>46.3</u>	<u>2.4</u>	<u>19.8</u>	<u>0.3</u>
Estomatitis ^f	<u>28.2</u>	<u>1.8</u>	<u>6.4</u>	<u>0</u>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^g	<u>39.2</u>	<u>0.3</u>	<u>19.0</u>	<u>0</u>
Paroniquia ^h	<u>36.5</u>	<u>0.9</u>	<u>3.8</u>	<u>0</u>
Piel seca ⁱ	<u>29.4</u>	<u>0.3</u>	<u>7.3</u>	<u>0</u>

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>	<u>Grado NCI</u>	<u>Cualquier Grado (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
Prurito ^j	<u>19.3</u>	<u>0</u>	<u>8.7</u>	<u>0</u>
Alopecia	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>2.0</u>	<u>0</u>

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	<u>1.8</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^k	<u>0.6</u>		<u>0</u>	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Recuento plaquetario disminuido ^l	<u>47.2</u>	<u>0</u>	<u>6.6</u>	<u>0.3</u>
Leucocitos disminuidos ^l	<u>54.0</u>	<u>0</u>	<u>25.4</u>	<u>0</u>
Linfocitos disminuidos ^l	<u>43.8</u>	<u>2.2</u>	<u>14.4</u>	<u>0.9</u>
Neutrófilos disminuidos ^l	<u>25.6</u>	<u>0.3</u>	<u>10.2</u>	<u>0.3</u>
Aumento de la creatinina en sangre ^l	<u>9.8</u>	<u>0</u>	<u>4.5</u>	<u>0.3</u>

En ADAURA, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 22,5 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 18,7 meses para los pacientes del grupo de placebo.

- ^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- ^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0
- ^c Todos los eventos fueron de Grado 3. No hubo muertes
- ^d Casos reportados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- ^e Casos notificados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.
- ^f Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal.
- ^g Casos notificados dentro de los términos agrupados para Reacciones adversas de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustulosa, erupción prurítica, erupción vesicular, erupción folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción por fármacos, erosión cutánea, pústula.
- ^h Casos notificados dentro de los términos agrupados: trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, crestas ungueales, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.
- ⁱ Casos notificados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eccema, xerodermia.
- ^j Casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- ^k Casos notificados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- ^l Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF > 500 mseg.
- ^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en el estudio FLAURA^a

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=279)		Comparador de EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	6.1	0	5.1	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^c	3.9	1.1	2.2	1.4
Trastornos oculares^d				
Queratitis ^d	0.4	0	1.4	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^e	58	2.2	57	2.5
Estomatitis	32	0.7	22	1.1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^e	58	1.1	78	6.9
Piel seca ^h	36	0.4	36	1.1
Paroniquia ⁱ	35	0.4	33	0.7
Prurito ^j	17	0.4	17	0
Alopecia	7.2	0	13	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar^o</u>	1.4	0	2.5	0
Investigaciones				

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prolongación del intervalo QTc ^j	1.1		0.7	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Recuento plaquetario disminuido ^l	51	0.7	12	0.4
Leucocitos disminuidos ^l	72	0.4	31	0.4
Linfocitos disminuidos ^l	63	5.6	36	4.2
Neutrófilos disminuidos ^l	41	3.0	10	0
Aumento de la creatinina en sangre ^l	8.8	0	6.7	0.4

En el estudio FLAURA, la duración media del tratamiento del estudio fue de 16.2 meses para los pacientes del brazo TAGRISSO y 11.5 meses para los pacientes del brazo comparador EGFR TKI.

^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.

^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0

^c Casos reportados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Casos reportados dentro de los términos agrupados: Queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.

^e Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (mortal) en brazo comparador EGFR TKI.

^f Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal

^g Casos reportados dentro de los términos agrupados para EAs de rash: rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular, eritema, folliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión cutánea, pústula.

^h Casos reportados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema, xerodermia.

ⁱ Casos reportados dentro de los términos agrupados: Trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración ungueal, pigmentación ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, surcos ungueales, onicofagia, onicoclasia, onicofagia, onicomadrosis, onicomalacia, paroniquia.

^j Casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

^k Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500 mseg.

^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5. ADRs en el estudio AURA3

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) Frecuencia global (N=136)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	5.4	0	1.5	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^{c,d}	3.6	0.4	0.7	0.7
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	1.1	0	0.7	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Estomatitis	19	0	15	1.5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^f	34	0.7	5.9	0
Piel seca ^h	23	0	4.4	0
Paroniquia ⁱ	22	0	1.5	0
Prurito ^j	13	0	5.1	0
Alopecia	3.6	0	2.9	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</u>	1.8	0	0.7	0
Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^l	1.4		0	
(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)				

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Término MedRA preferido				
Recuento de plaquetas ^k	46	0.7	48	7.4
Leucocitos disminuidos ^k	61	1.1	75	5.3
Neutrófilos disminuidos ^k	27	2.2	49	12
Aumento de la creatinina en sangre ^l	6.5	0	9.2	0

En AURA3, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 8,1 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 4,2 meses para pacientes en el brazo de quimioterapia

- ^a Solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO®.
- ^b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.
- ^c Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial.
- ^d Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (fatal).
- ^e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, defecto del epitelio corneal y erosión corneal.
- ^f Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: estomatitis, ulceración bucal
- ^g Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados para AEs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme, pústula
- ^h Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.
- ⁱ Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, crestas ungueales, onicocalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, Prurito generalizado, Prurito palpebral.
- ^k Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.
- ^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Eventos hematológicos:

Se han observado reducciones tempranas en los recuentos promedio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en las pruebas de laboratorio, en pacientes tratados con TAGRISSO®, las cuales se estabilizaron con el transcurso del tiempo y luego permanecieron por encima del límite inferior normal. Se han reportado eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de severidad leve o moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

Prolongación del QTc:

De los 1.479 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA tratados con TAGRISSO 80 mg, se encontró que 0.8% de los pacientes (n=12) tenían un QTc mayor de 500 mseg, y 3.1% de los pacientes (n=46) tenían un aumento del QTc mayor de 60 mseg desde el nivel inicial. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo un aumento en la prolongación del intervalo QTx dependiente de la concentración. En los estudios FLAURA o AURA no se reportaron eventos de arritmia relacionados con el QTc.

Poblaciones especiales:

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ancianos:

En ADAURA, FLAURA y AURA (N=1479), el 43 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 12% tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (14.3 % versus 8.4%). Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (10.7% versus 7.6%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes.

3.4.1.6. XELJANZ® XR 11 mg

Expediente : 20100573
Radicado : 20201205940
Fecha : 05/11/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta de liberación modificada contiene 17,771 mg de Citrato de Tofacitinib equivalente a 11 mg de Tofacitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación modificada

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

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

Xeljanz® / Xeljanz® XR (tofacitinib) adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a mtx o algún otro agente antirreumáticos modificadores de la enfermedad (dmards).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:
Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de administración.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para xeljanz® 5 mg dos veces al día y para xeljanz® xr 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a xeljanz 5 mg dos veces al día.

Infecciones serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos dmards y xeljanz®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con xeljanz® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con xeljanz®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus bk y listeriosis.

Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes (ver sección 4.8). Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con xeljanz® / xeljanz® xr un inhibidor de la janus-kinasa, en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la jak en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

Tuberculosis.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de xeljanz® / xeljanz® xr los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar xeljanz® / xeljanz® xr.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de xeljanz® / xeljanz® xr en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con dmards y en los estudios clínicos de xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis b, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con xeljanz®. Se desconoce el impacto de xeljanz® / xeljanz® xr en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis b o c fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con xeljanz®.

Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [cpnm]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (cpnm) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de xeljanz® / xeljanz® xr a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que xeljanz® / xeljanz® xr afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con xeljanz®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de xeljanz® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con xeljanz® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido cpm), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo xeljanz® / xeljanz® xr más dmards, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido cpm) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más dmards y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con xeljanz® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de xeljanz®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas cpm) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

Artritis psoriásica.

En 2 ensayos clínicos controlados de fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el cpm) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían xeljanz® más dmardsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más dmardsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más dmardsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el cpm) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con xeljanz® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el cpm) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo nm) en ningún grupo de xeljanz. En toda la experiencia del tratamiento con xeljanz para la colitis ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo nm) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (cpm) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Embolia pulmonar

Se ha observado embolia pulmonar (ep) en pacientes que toman xeljanz® /

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xeljanz xr® en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización.

En un gran estudio aleatorio de vigilancia de seguridad posterior a la autorización (pass) en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observaron eventos tromboembólicos venosos (tev) como eventos de ep con una mayor incidencia en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores del tnfr, particularmente en pacientes obesos (índice de masa corporal [imc] > 30).

Muchos de estos eventos de embolia pulmonar fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Estos eventos de ep se informaron con mayor frecuencia en pacientes que tomaban xeljanz® 10 mg dos veces al día en relación con otros estudios en todo el programa tofacitinib. Evaluar a los pacientes para los factores de riesgo de tev. Use xeljanz® 10 mg dos veces al día con precaución en pacientes para los que 10 mg dos veces al día es la dosis recomendada y en quienes se identifican los factores de riesgo.

Evalúe de manera urgente a los pacientes con signos y síntomas de ep e interrumpa tofacitinib en pacientes con sospecha de ep, sin importar la dosis o indicación.

Perforaciones gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la jak en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (fase 1, fase 2, fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (aine) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes-año.

La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes año con la terapia con xeljanz®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con xeljanz 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo.

En el estudio de mantenimiento de fase 3 para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con xeljanz y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

Xeljanz® / xeljanz® xr debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron xeljanz® xeljanz® Xr. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de laboratorio.

Linfocitos: los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con xeljanz®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver sección 4.2.

Neutrófilos: el tratamiento con xeljanz® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, <1000 células/mm³). Para los pacientes que se encuentra en tratamiento con xeljanz® 5mg dos veces al día o xeljanz® xr 11mg una vez al día que desarrollan un recuento persistente de $500-1000$ células/mm³, interrumpir la dosificación de xeljanz®/ xeljanz® xr hasta que el recuento sea > 1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan un recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con xeljanz®/ xeljanz® xr. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dl). El tratamiento con xeljanz® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dl o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dl durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Lípidos:

El tratamiento con xeljanz® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (ldl) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (hdl). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con xeljanz®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del programa nacional de educación sobre el colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia.

Los aumentos en el colesterol total y ldl asociados con xeljanz® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo xeljanz®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con xeljanz® / xeljanz® xr. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vigentes antes de iniciar el tratamiento con xeljanz® /xeljanz® xr. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como mtX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante elispot específico de células T de vzv fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células t antivariela,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con insuficiencia renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con xeljanz® xr 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de xeljanz® / xeljanz® xr no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver sección 4.2.

En los ensayos clínicos, xeljanz® / xeljanz® xr no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 ml/min (estimados mediante la ecuación de cockroft-gault).

Pacientes con insuficiencia hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de xeljanz®/xeljanz® xr no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 4.2). En los ensayos clínicos, xeljanz® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para vhb o vhc.

Combinación con otras terapias.

Artritis reumatoide.

No se ha estudiado xeljanz® / xeljanz® xr y su administración debe evitarse en pacientes con ar en combinación con dmards biológicos tales como antagonistas del tnf, antagonistas de ril-1, antagonistas de ril-6, anticuerpos monoclonales anti-cd20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis psoriásica.

Xeljanz® / xeljanz® xr no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con dmard biológicos como antagonistas de tnf, antagonistas de il-17 y antagonistas de il-12/il-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de xeljanz® / xeljanz® xr en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de xeljanz® / xeljanz® xr.

Colitis ulcerativa.

Xeljanz no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del tnf y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General.

Específico de xeljanz® xr.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar xeljanz® xr a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDSv22.0_v2 de fecha 21 de febrero de 2020 allegado mediante radicado No. 20201205940
- Información para Prescribir versión CDSv22.0_v2 de fecha 21 de febrero de 2020 allegado mediante radicado No. 20201205940

Nuevas indicaciones:

Artritis reumatoide.

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

Artritis psoriásica.

XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Colitis ulcerativa.

XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) moderada a severamente activa con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Nueva dosificación / grupo etario

No se ha estudiado XELJANZ® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de los receptores de interleuquinas -1, antagonistas de los receptores de interleuquinas -6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Posología para artritis reumatoide.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



XELJANZ® / XELJANZ® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

XELJANZ®

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrada dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® tabletas a XELJANZ® XR tabletas para la posología para la artritis reumatoide.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología para artritis psoriásica.

XELJANZ® 5mg.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriásica es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de xeljanz® tabletas a xeljanz® xr tabletas para la posología para la artritis psoriásica.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología en colitis ulcerativa

XELJANZ® 5 mg

La dosis recomendada de XELJANZ® 5mg para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento. Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**XELJANZ® XR**

La dosis de mantenimiento recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg o 22 mg una vez al día dependiendo de la respuesta terapéutica.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día o XELJANZ XR 22 mg una vez al día.

En general, use la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.

Cambio de tabletas XELJANZ a tabletas XELJANZ XR

Los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden cambiarse a XELJANZ XR 11 mg una vez al día, al día siguiente de la última dosis de XELJANZ 5 mg.

Ajustes de la dosis debido a alteraciones de laboratorio

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

Recuento Bajo de Linfocitos (Ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500 .	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
RAN > 1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	.

LLD_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv22.0_21Feb2020_v2.0

	Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ® Cuando el RAN sea > 1000 , reanudar el tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día.
	Para pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de XELJANZ® XR. Cuando el RAN sea > 1000 , reanude el tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.
RAN < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con hemoglobina < 9 g/dL.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Si la dosis de XELJANZ® es 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, de XELJANZ® es 5 mg una vez al día o XELJANZ® XR 11 mg cada dos días (consulte las Secciones 4.4 y 5.2). Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

(incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (Incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis) En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Colitis ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día y y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los que se someten a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día si la dosis en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día si la dosis en presencia de función renal normal es de 22 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ®/XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de XELJANZ® no debe exceder los 5 mg una vez al día, para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Colitis Ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día si la dosis en presencia de función hepática normal es de 22 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, y Colitis Ulcerativa que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

En pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día o XELJANZ XR® 11mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (porejemplo fluconazol) la dosis

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomendada es de XELJANZ® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP 2C19 (por ejemplo fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®5mg/XELJANZ® XR 11mg.

Artritis Psoriásica.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg dos veces al día /XELJANZ XR®11mg al día no debe superar los 5 mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg al día/XELJANZ®XR 11mg al día con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica (ver Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que provocan una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ® XR debe reducirse a 11 mg una vez al día si el paciente toma 22 mg una vez al día, y la dosis de XELJANZ XR debe reducirse a 5mg una vez al día si el paciente toma 11 mg una vez al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Colitis Ulcerativa que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ® / XELJANZ® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica (ver sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELJANZ® / XELJANZ® XR en niños entre 0 y 18 años de edad

Nuevas precauciones y advertencias:

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y para XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y a XELJANZ XR 11 mg una vez al día ya que contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes (ver Sección 4.8). Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes tratados con XELJANZ® / XELJANZ® XR un inhibidor de la Janus-Kinasa, en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la Sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el impacto de XELJANZ® / XELJANZ® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ®.

Tromboembolismo venoso.

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman XELJANZ/ XELJANZ XR en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización. En un gran estudio aleatorizado en curso de vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis en los eventos de embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores de TNF (ver Sección 4.8). Muchos de estos eventos de EP fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Los eventos de EP se informaron con

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayor frecuencia en este estudio en pacientes que toman tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib (ver sección 4.8).

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento en este estudio (ver sección 4.8).

Evalúe a los pacientes para determinar los factores de riesgo de TEV antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Use XELJANZ / XELJANZ XR con precaución en pacientes en los que se identifiquen factores de riesgo (ver Sección 4.2) . Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TEV. Suspenda tofacitinib mientras evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ® / XELJANZ® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático. Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® / XELJANZ® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes- año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

Artritis Psoriásica.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de XELJANZ. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ para la colitis Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. (Ver Tabla 4 en la Sección 4.8).

Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientesaño. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientesaño con la terapia con XELJANZ®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



XELJANZ® / XELJANZ® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ® XELJANZ® XR. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio.

Linfocitos: Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver Sección 4.2.

Neutrófilos: El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que se encuentra en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000 células/mm³, interrumpir la dosificación de XELJANZ®/XELJANZ® XR hasta que el RAN sea > 1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®/ XELJANZ® XR. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses (ver Secciones 4.2 y 4.8.).

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses (ver Secciones 4.2 y 4.8).

Lípidos:

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® /XELJANZ® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5 mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de XELJANZ® / XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación (ver sección 4.2).

En los ensayos clínicos, XELJANZ® / XELJANZ® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) (ver secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ®/XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver sección 4.2).

El tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 4.2). En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias.

Artritis reumatoide.

No se ha estudiado XELJANZ® / XELJANZ® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® / XELJANZ® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Colitis ulcerativa.

XELJANZ no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General.

Específico de XELJANZ® XR.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar XELJANZ® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas.

Artritis Reumatoide.

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I-VI, vea la Sección 5.1). En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®.

La información de seguridad de los análisis provisionales ad hoc también se incluye para un estudio grande (N = 4362), en curso aleatorizado, posterior a la autorización de vigilancia de seguridad (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular (factores de riesgo CV definidos como: fumador de cigarrillos

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



actual, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, incluyendo antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación de arteria coronaria, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada con AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato.

Los pacientes fueron asignados al azar a tofacitinib de etiqueta abierta de 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF (el inhibidor de TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1. Las variables de evaluación coprimarios son tumores malignos adjudicados (excluyendo NMSC) y eventos cardiovasculares adversos mayores adjudicados (MACE); la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los puntos finales están cegadas. El estudio está basado en eventos que también requiere que al menos 1500 pacientes sean seguidos durante 3 años. El tratamiento del estudio de tofacitinib 10 mg dos veces al día se interrumpió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día debido a una señal dependiente de la dosis de EP.

Artritis Psoriásica.

Se estudió XELJANZ® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Colitis Ulcerativa.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. Los pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Experiencia de los Ensayos Clínicos.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y trastornos intestinales.

Artritis Reumatoide.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados con monoterapia con XELJANZ® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Artritis Psoriásica.

En la artritis psoriásica activa, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

Colitis Ulcerativa.

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desórdenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria más común fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de cánceres sólidos o linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ®, incluyendo cánceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de XELJANZ® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ® fue consistente con el perfil de seguridad de XELJANZ® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la tabla 4 se presentan por Clasificación de Sistema de Órganos (SOC). Al interior de cada SOC los efectos no deseados son presentados en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®.



Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía (1,1%), Influenza (2,1%) Herpes zóster, (2,5%) Infección del tracto urinario (4,1%), Sinusitis (2,1%), Bronquitis, (3,4%) Faringitis (1,8%) Nasofaringitis (0,2%)	Tuberculosis (0,1%) Diverticulitis (0,2%) Pielonefritis (0,2%), Celulitis, (0,5%) Herpes simple (0,6%) Gastroenteritis viral (0,6%), Infección viral (0,7%)	Septicemia (0,07%) Urosepticemia ^b , (0,04%) Tuberculosis diseminada (0,01%) Fascitis necrotizante ^b , (0,04%) Bacteriemia ^b , (0,04%) Bacteriemia estafilocócica ^b , (0,04%) Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ^b , (0,01%) Neumonía neumocócica ^b (0,04%) Neumonía bacteriana (0,01%) Encefalitis ^b (0,04%) Infección micobacteriana atípica ^b , (0,04%) Tuberculosis del sistema nervioso central ^b , (0,04%) Meningitis criptocócica ^b (0,04%) Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> ^b , (0,04%) Infección por citomegalovirus. (0,01%) Artritis bacteriana ^c (0,04%)		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico ^d (0,3%)			

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia (1,8%)	Leucopenia, (0,6%) Linfopenia, (0,1%) Neutropenia (0,0%) Tromboembolismo venoso (0,2%)			
Trastornos del sistema inmune					Hipersensibilidad al medicamento ^a Angioedema ^a Urticaria ^a
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperlipidemia (1,4%)	Dislipidemia (0,0%) Deshidratación (0,2%)			
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (0,0%)			
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza (5,8%)	Parestesia (0,7%)			
Trastornos Vasculares	Hipertensión (3,7%)		Tromboembolismo Venoso ^f (0,2%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos (2,5%)	Disnea (0,6%) Congestión de los senos paranasales (0,5%)			
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal (1,7%) Vómito (1,6%) Diarrea (4,0%) Náuseas, (3,6%) Gastritis (1,3%), Dispepsia (2,2%)				
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática (0,4%)			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción (1,5%)	Eritema (0,3%) Prurito (0,7%)			

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia (3,1%)	Dolor musculoesquelético (0,8%) Inflamación de las articulaciones.(0,4%) Tendinitis.(0,3%)			
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia (1,2%) Edema periférico (1,8%), Fatiga.(1,4%)				

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Investigaciones	Aumento de peso (2,0%) Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea.(4,8%) Aumento de gamma-glutamilttransferasa,(1,6%) Aumento de colesterol en sangre (1,3%)	Aumento de enzimas hepáticas.(0,6%) Aumento de transaminasas.(0,3%) Alteración de las pruebas de la función hepática (0,2%) Incremento creatinina sérica (0,6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad ^a (0,9%)			
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento ^b (0,7%) Esguince muscular (0,6%)			

- Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.
- Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo, la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.
- La frecuencia de la artritis bacterial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.
- Los cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.
- Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.
- El tromboembolismo venoso incluye embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda.

Infecciones Generales.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Artritis Psoriásica.

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39.8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (involucrando 47.9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

Infecciones Graves.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-años y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-años para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes años.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En la población de seguridad a largo plazo para todas las exposiciones, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente. Las infecciones serias más frecuentes reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, herpes zoster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas (ver Sección 4.4).

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

Artritis Psoriásica.

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección sería más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas.

Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes / año) .La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Reactivación viral.

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.

Tromboembolismo venoso

Artritis Reumatoide

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estudio aleatorizado en curso de vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con artritis reumatoide.

En este estudio en curso de pacientes de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, basado en datos provisionales (fecha de corte de datos 22 de febrero de 2019), las tasas de incidencia (IR) para (IC del 95%) para EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día, y los inhibidores de TNF fueron 0.27 (0.12, 0.52), 0.54 (0.32, 0.87) y 0.09 (0.02, 0.26) pacientes con eventos por 100 pacientes-años (PYs), respectivamente. En comparación con los inhibidores de TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para EP con tofacitinib 5 mg dos veces al día fue 2,99 (0.81, 11.06), y para tofacitinib 10 mg dos veces al día, la FC (IC 95%) fue 5,96 (1.75, 20.33).

Los IR (IC del 95%) para TVP para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0.30 (0.14, 0.55), 0.38 (0.20, 0.67) y 0.18 (0.07, 0.39) pacientes con eventos por 100 PYs, respectivamente. En comparación con los inhibidores de TNF, la FC (IC del 95%) para TVP con tofacitinib 5 mg dos veces al día fue 1,66 (0,60, 4,57), y para tofacitinib 10 mg dos veces al día, la FC (IC del 95%) fue 2,13 (0.80, 5.69).

Estudios de artritis reumatoide completados.

En el período de placebo de 4 a 12 semanas de estudios controlados aleatorios de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 0.57), 0.00 (0.00, 0.77) y 0.40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0.00, 0.57), 0,21 (0.01, 1.16) y 0,40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente.

En el período completo aleatorizado de estudios controlados de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.12 (0.02, 0.34) y 0.15 (0.03, 0.44) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.15 (0.04, 0.40) y 0,10 (0.01, 0.36) pacientes con eventos por 100 PY respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y los estudios abiertos de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.12 (0.06, 0.22) y 0.13 (0.08, 0.21) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.17 (0.09, 0,7) y 0.15 (0.09, 0.22) pacientes con eventos por 100 PY respectivamente.

Artritis psoriásica.

En el período de placebo de 3 meses de estudios controlados aleatorios completos de 6 a 12 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0.00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0,00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

En el período aleatorio completo de estudios controlados completos de 6 a 12 meses, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.00 (0.00, 1.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.51 (0.01, 2.83) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.11 (0.00, 0.60) y 0,00 (0,00, 0,58) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.40) y 0.16 (0.00, 0.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

Colitis ulcerativa

En los estudios de inducción aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración, el IR (IC del 95%) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 2.22) y 1.98 (0.05, 11.04) pacientes con eventos por 100 PYs; el IR (IC 95%) para TVP fue de 0.00 (0.00, 2.22) y 1.99 (0.05, 11.07) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo abierto, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 0,54) y 0,20 (0,05, 0,52) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.54) y 0.05 (0.00, 0.28) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato (ver sección 5.1). La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoide.

Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la población de seguridad a largo plazo en artritis reumatoide, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias (ver Sección 4.4).

Neutrófilos.

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados (ver Sección 4.4).

Pruebas de Enzimas Hepáticas.

Artritis reumatoide.

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide.

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

- Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.
- Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver sección 4.2).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por sí solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y Cmax en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la Cmax

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (ver sección 4.2).

Potencial de XELJANZ® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la Cmax total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en artritis reumatoide y artritis psoriásica. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de Cmax de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerativa.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la Cmax de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos y con colitis ulcerativa, la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, pacientes con artritis psoriásica y pacientes con colitis ulcerativa.

Población pediátrica.

Se han realizado estudios únicamente con adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión CDSv22.0_v2 de fecha 21 de febrero de 2020 allegado mediante radicado No. 20201205940**
- **Información para Prescribir versión CDSv22.0_v2 de fecha 21 de febrero de 2020 allegado mediante radicado No. 20201205940**

Nuevas indicaciones:

Artritis reumatoide.

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

Artritis psoriásica.

XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Colitis ulcerativa.

XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) moderada a severamente activa con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Nueva dosificación / grupo etario:

No se ha estudiado XELJANZ® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de los receptores de interleuquinas -1, antagonistas de los receptores de interleuquinas -6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Posología para artritis reumatoide:

XELJANZ® / XELJANZ® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

XELJANZ®

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrada dos veces al día.

XELJANZ® XR

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® tabletas a XELJANZ® XR tabletas para la posología para la artritis reumatoide.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología para artritis psoriásica:

XELJANZ® 5mg.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriásica es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de xeljanz® tabletas a xeljanz® xr tabletas para la posología para la artritis psoriásica.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología en colitis ulcerativa

XELJANZ® 5 mg

La dosis recomendada de XELJANZ® 5mg para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

XELJANZ® XR

La dosis de mantenimiento recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg o 22 mg una vez al día dependiendo de la respuesta terapéutica.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día o XELJANZ XR 22 mg una vez al día.

En general, use la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.

Cambio de tabletas XELJANZ a tabletas XELJANZ XR:

Los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden cambiarse a XELJANZ XR 11 mg una vez al día, al día siguiente de la última dosis de XELJANZ 5 mg.

Ajustes de la dosis debido a alteraciones de laboratorio:

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

Recuento Bajo de Linfocitos (Ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥500.	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	.

LLD_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv22.0_21Feb2020_v2.0

	Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ® Cuando el RAN sea >1000, reanudar el tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día.
	Para pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de XELJANZ® XR. Cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales:**Insuficiencia Renal:**

Si la dosis de XELJANZ® es 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, de XELJANZ® es 5 mg una vez al día o XELJANZ® XR 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide:

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

(incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica:

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (Incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis) En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Colitis ulcerativa:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los que se someten a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día si la dosis en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día si la dosis en presencia de función renal normal es de 22 mg una vez al día.

Insuficiencia Hepática:

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide:

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ®/XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de XELJANZ® no debe exceder los 5 mg una vez al día, para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Artritis Psoriásica:

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Colitis Ulcerativa:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día si la dosis en presencia de función hepática normal es de 22 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, y Colitis Ulcerativa que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19):

En pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día o XELJANZ XR® 11mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (porejemplo

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fluconazol) la dosis recomendada es de XELJANZ® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide:

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP 2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®5mg/XELJANZ® XR 11mg.

Artritis Psoriásica:

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg dos veces al día /XELJANZ XR®11mg al día no debe superar los 5 mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg al día/XELJANZ®XR 11mg al día con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Colitis Ulcerativa:

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que provocan una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ® XR debe reducirse a 11 mg una vez al día si el paciente toma 22 mg una vez al día, y la dosis de XELJANZ XR debe reducirse a 5mg una vez al día si el paciente toma 11 mg una vez al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Colitis Ulcerativa que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4):

La coadministración de XELJANZ® / XELJANZ® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Pacientes Ancianos (≥65 años):

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELJANZ® / XELJANZ® XR en niños entre 0 y 18 años de edad

Nuevas precauciones y advertencias:

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y para XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y a XELJANZ XR 11 mg una vez al día ya que contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Infecciones Serias:

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomycosis).

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ® / XELJANZ® XR un inhibidor de la Janus-Kinasa, en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la Sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

Tuberculosis:

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral:

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo, herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el impacto de XELJANZ® / XELJANZ® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ®.

Tromboembolismo venoso:

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman XELJANZ® / XELJANZ® XR en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización. En un gran estudio aleatorizado en curso de vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



factor de riesgo cardiovascular, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis en los eventos de embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores de TNF. Muchos de estos eventos de EP fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Los eventos de EP se informaron con mayor frecuencia en este estudio en pacientes que toman tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib.

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento en este estudio.

Evalúe a los pacientes para determinar los factores de riesgo de TEV antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Use XELJANZ / XELJANZ XR con precaución en pacientes en los que se identifiquen factores de riesgo. Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TEV. Suspenda tofacitinib mientras evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ® / XELJANZ® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo, pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático. Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide:

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® / XELJANZ® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

Artritis Psoriásica:

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis ulcerativa:

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de XELJANZ. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ para la colitis Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico:

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Perforaciones Gastrointestinales:

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes/año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes/año con la terapia con XELJANZ®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

XELJANZ® / XELJANZ® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad:

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ® XELJANZ® XR. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio:

Linfocitos: Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver Sección 4.2.

Neutrófilos: El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que se encuentra en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000 células/mm³, interrumpir la dosificación de XELJANZ®/ XELJANZ® XR hasta que el RAN sea > 1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®/ XELJANZ® XR. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Lípidos:

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas:

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® /XELJANZ® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con Insuficiencia Renal:

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5 mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de XELJANZ® / XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación (ver sección 4.2).

En los ensayos clínicos, XELJANZ® / XELJANZ® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con Insuficiencia Hepática:

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ®/XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias:

Artritis reumatoide:

No se ha estudiado XELJANZ® / XELJANZ® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica:

XELJANZ® / XELJANZ® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Colitis ulcerativa:

XELJANZ no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General:

Específico de XELJANZ® XR:

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar XELJANZ® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas:

Artritis Reumatoide:

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I-VI, vea la Sección 5.1). En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®.

La información de seguridad de los análisis provisionales ad hoc también se incluye para un estudio grande (N = 4362), en curso aleatorizado, posterior a la autorización de vigilancia de seguridad (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular (factores de riesgo CV definidos como: fumador de cigarrillos actual, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, incluyendo antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación de arteria coronaria, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada con AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato.

Los pacientes fueron asignados al azar a tofacitinib de etiqueta abierta de 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF (el inhibidor de TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1. Las variables de evaluación coprimarios son tumores malignos adjudicados (excluyendo NMSC) y eventos cardiovasculares adversos mayores adjudicados (MACE); la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los puntos finales están cegadas. El estudio está basado en eventos que también requiere que al menos 1500 pacientes sean seguidos durante 3 años. El tratamiento del estudio de tofacitinib 10 mg dos veces al día se interrumpió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día debido a una señal dependiente de la dosis de EP.

Artritis Psoriásica:

Se estudió XELJANZ® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Colitis Ulcerativa:

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. Los pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Experiencia de los Ensayos Clínicos:

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desórdenes intestinales.

Artritis Reumatoide:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados con monoterapia con XELJANZ® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Artritis Psoriásica:

En la artritis psoriásica activa, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

Colitis Ulcerativa:

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desórdenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria más común fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de cánceres sólidos o linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ®, incluyendo cánceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de XELJANZ® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ® fue consistente con el perfil de seguridad de XELJANZ® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la tabla 4 se presentan por Clasificación de Sistema de Órganos (SOC). Al interior de cada SOC los efectos no deseados son presentados en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®.

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía (1,1%), Influenza (2,1%) Herpes zóster, (2,5%) Infección del tracto urinario (4,1%), Sinusitis (2,1%), Bronquitis, (3,4%) Faringitis (1,8%) Nasofaringitis (0,2%)	Tuberculosis (0,1%) Diverticulitis (0,2%) Pielonefritis (0,2%), Celulitis, (0,5%) Herpes simple (0,6%) Gastroenteritis viral (0,6%), Infección viral (0,7%)	Septicemia (0,07%) Urosepticemia ^b , (0,04%) Tuberculosis diseminada (0,01%) Fascitis necrotizante ^b , (0,04%) Bacteriemia ^b , (0,04%) Bacteriemia estafilocócica ^b , (0,04%) Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ^b , (0,01%) Neumonía neumocócica ^b (0,04%) Neumonía bacteriana (0,01%) Encefalitis ^b (0,04%) Infección micobacteriana atípica ^b , (0,04%) Tuberculosis del sistema nervioso central ^b , (0,04%) Meningitis criptocócica ^b (0,04%) Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex ^b , (0,04%) Infección por citomegalovirus. (0,01%) Artritis bacteriana ^c (0,04%)		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico ^d (0,3%)			

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia (1,8%)	Leucopenia, (0,6%) Linfopenia, (0,1%) Neutropenia (0,9%) Tromboembolismo venoso (0,2%)			
Trastornos del sistema inmune					Hipersensibilidad al medicamento* Angioedema* Urticaria*
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperlipidemia (1,4%)	Dislipidemia (0,9%) Deshidratación (0,2%)			
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (0,9%)			
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza (5,8%)	Parestesia (0,7%)			
Trastornos Vasculares	Hipertensión (3,7%)		Tromboembolismo Venoso [†] (0,2%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos (2,5%)	Disnea (0,6%) Congestión de los senos paranasales (0,5%)			
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal (1,7%) Vómito (1,6%) Diarrea (4,0%) Náuseas, (3,6%) Gastritis (1,3%), Dispepsia (2,2%)				
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática (0,4%)			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción (1,5%)	Eritema (0,3%) Prurito (0,7%)			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia (3,1%)	Dolor musculoesquelético (0,8%) Inflamación de las articulaciones (0,4%) Tendinitis (0,3%)			
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia (1,2%) Edema periférico (1,8%), Fatiga (1,4%)				

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Investigaciones	Aumento de peso (2,0%) Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea (4,8%) Aumento de gamma-glutamilttransferasa (1,6%) Aumento de colesterol en sangre (1,3%)	Aumento de enzimas hepáticas (0,6%) Aumento de transaminasas (0,3%) Alteración de las pruebas de la función hepática (0,2%) Incremento creatinina sérica (0,6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0,9%)			
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento ^b (0,7%) Esguince muscular (0,6%)			

- g) Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos leatorizados fase 3.
- h) Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo, la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- i) La frecuencia de la artritis bacterial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.
- j) Los cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.
- k) Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.
- l) El tromboembolismo venoso incluye embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda.

Infecciones Generales:

Artritis Reumatoide:

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Artritis Psoriásica:

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis Ulcerativa:

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39.8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (involucrando 47.9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

Infecciones Graves:

Artritis Reumatoide:

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-años y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-años para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes años.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En la población de seguridad a largo plazo para todas las exposiciones, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente. Las infecciones serias más frecuentes reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, herpes zoster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

Artritis Psoriásica:

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección sería más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

Colitis Ulcerativa:

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas.

Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes / año) .La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Reactivación viral:

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.

Tromboembolismo venoso:

Artritis Reumatoide:

Estudio aleatorizado en curso de vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con artritis reumatoide.

En este estudio en curso de pacientes de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, basado en datos provisionales (fecha de corte de datos 22 de febrero de 2019), las tasas de incidencia (IR) para (IC del 95%) para EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día, y los inhibidores de TNF fueron 0.27 (0.12, 0.52), 0.54 (0.32, 0.87) y 0.09 (0.02, 0.26) pacientes con eventos por 100 pacientes-años (PYs), respectivamente. En comparación con los inhibidores de TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para EP con tofacitinib 5 mg dos veces al día fue 2,99 (0.81, 11.06), y para tofacitinib 10 mg dos veces al día, la FC (IC 95%) fue 5,96 (1.75, 20.33).

Los IR (IC del 95%) para TVP para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0.30 (0.14, 0.55), 0.38 (0.20, 0.67) y 0.18 (0.07, 0.39) pacientes con eventos por 100 PYs, respectivamente. En comparación con los inhibidores de TNF, la FC (IC del 95%) para TVP con tofacitinib 5 mg dos veces al día fue 1,66 (0,60, 4,57), y para tofacitinib 10 mg dos veces al día, la FC (IC del 95%) fue 2,13 (0.80, 5.69).

Estudios de artritis reumatoide completados:

En el período de placebo de 4 a 12 semanas de estudios controlados aleatorios de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 0.57),

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0.00 (0.00, 0.77) y 0.40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0.00, 0.57), 0,21 (0.01, 1.16) y 0,40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente.

En el período completo aleatorizado de estudios controlados de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.12 (0.02, 0.34) y 0.15 (0.03, 0.44) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.15 (0.04, 0.40) y 0,10 (0.01, 0.36) pacientes con eventos por 100 PY respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y los estudios abiertos de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.12 (0.06, 0.22) y 0.13 (0.08, 0.21) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.17 (0.09, 0,7) y 0.15 (0.09, 0.22) pacientes con eventos por 100 PY respectivamente.

Artritis psoriásica:

En el período de placebo de 3 meses de estudios controlados aleatorios completos de 6 a 12 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0.00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0,00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

En el período aleatorio completo de estudios controlados completos de 6 a 12 meses, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.00 (0.00, 1.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.51 (0.01, 2.83) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.11 (0.00, 0,60) y 0,00 (0,00, 0,58) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.40) y 0.16 (0.00, 0.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

Colitis ulcerativa:

En los estudios de inducción aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración, el IR (IC del 95%) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 2.22) y 1.98 (0.05, 11.04) pacientes con eventos por 100 PYs; el IR (IC 95%) para TVP fue de 0.00 (0.00, 2.22) y 1.99 (0.05, 11.07) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo abierto, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 0,54) y 0,20 (0,05, 0,52) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.54) y 0.05 (0.00, 0.28) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato (ver sección 5.1). La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio:

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoide:

Linfocitos:

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo en artritis reumatoide, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

Neutrófilos:

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide:

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos:

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide:

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

- Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.
- Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ® / XELJANZ® XR:

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por si solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y Cmax en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Potencial de XELJANZ® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos:

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la Cmax total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en artritis reumatoide y artritis psoriásica. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de C_{max} de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerativa.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la C_{max} de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos y con colitis ulcerativa, la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, pacientes con artritis psoriásica y pacientes con colitis ulcerativa.

Población pediátrica:

Se han realizado estudios únicamente con adultos.

3.4.1.7. LYNPARZA® 150 mg

Expediente : 20124752
Radicado : 20201155434 / 20201203759
Fecha : 03/11/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser \leq Grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en $<1.0\%$ de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe descontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto a Pacientes Doc ID-003944969 Versión 2.0 allegado mediante radicado No. 20201203759
- Información para prescribir Clave 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201203759

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA:

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina \leq 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2095 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Rash ^a	Frecuentes	-
	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	-
	Dermatitis ^a	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Infrecuentes
	Elevación del volumen corpúscular medio	Infrecuentes	-

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a- Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio dobleciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar información de estudios que demuestren un beneficio en sobrevida global (OS) o calidad de vida, o al menos una tendencia en ella. El estudio SOLO-1 evidencia diferencias muy claras e importantes en PFS, sin embargo, falla en demostrar beneficios en OS, lo que, en el concepto de la Sala, genera incertidumbre acerca de la correlación entre PFS y OS en la terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino, incertidumbre que el interesado debe resolver para garantizar un balance beneficio-riesgo favorable del medicamento de la referencia en la indicación solicitada. Adicionalmente, llama la atención que las importantes diferencias en eventos adversos, incluidos grados 3 y 4, no se manifiesten en diferencias en las evaluaciones de calidad de vida, disociación que el interesado debe explicar.

3.4.1.8. LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20142204
Radicado : 20201155436 / 20201208010
Fecha : 09/11/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

- indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser \leq Grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento. Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza. No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto a Pacientes Doc ID-003944969 Versión 2.0 allegado mediante radicado No. 20201208010
- Información para prescribir Clave 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201208010

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Detección de las mutaciones en BRCA:

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina \leq 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2095 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Rash ^a	Frecuentes	-
	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	-
	Dermatitis ^a	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Infrecuentes
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

a- Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio dobleciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar información de estudios que demuestren un beneficio en sobrevida global (OS) o calidad de vida, o al menos una tendencia en ella. El estudio SOLO-1 evidencia diferencias muy claras e importantes en PFS, sin embargo, falla en demostrar beneficios en OS, lo que, en el concepto de la Sala, genera incertidumbre acerca de la correlación entre PFS y OS en la terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino, incertidumbre que el interesado debe resolver para garantizar un balance beneficio-riesgo favorable del medicamento de la referencia en la indicación solicitada. Adicionalmente, llama la atención que las importantes diferencias en eventos adversos, incluidos grados 3 y 4, no se manifiesten en diferencias en las evaluaciones de calidad de vida, disociación que el interesado debe explicar.

3.4.1.9. CIPRO® 500 mg COMPRIMIDOS CIPRO® 750 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 30435 / 48831
Radicado : 20191220048 / 20201207490
20191220957 / 20201217010
Fecha : 06/11/2020 // 19/11/2020
Interesado : Bayer S.A

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato equivalente a 500mg de Ciprofloxacino base

Cada tableta recubierta contiene Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato equivalente a 750mg de Ciprofloxacino base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Para el expediente 30435:

Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

Para el expediente 48831:

Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles a la ciprofloxacina y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea. Alternativo en procesos infecciosos de la fibrosis quística en pacientes pediátricos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ciprofloxacino, embarazo, lactancia y niños. Adminístrese con precaución a pacientes con trastornos cerebrales. Evítese la administración concomitante con antiácidos o teofilina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009644 y 2020008688 respectivamente, emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.14, 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
- Inserto versión CCDS 19 allegado en respuesta a auto
- Información para prescribir versión CCDS 19 allegado en respuesta a auto

Nuevas indicaciones:

Alternativo en infecciones no complicadas y complicadas de patógenos sensibles al Ciprofloxacino.

En adultos:

- Infecciones de las vías respiratorias bajas causadas por bacterias Gram-negativas: El ciprofloxacino se puede considerar como un tratamiento recomendable para las neumonías producidas por *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pseudomonas aeruginosa, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella spp.* y estafilococos.

o Exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: El Ciprofloxacino debe usarse solo cuando se considere inapropiado usar otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento de estas infecciones.

o Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística o en la bronquiectasia

o Neumonía

- Otitis media supurativa crónica
- Exacerbaciones agudas de la sinusitis crónica, especialmente si están causadas por bacterias Gramnegativas o por estafilococos (Grampositivas).
- Infecciones de las vías urinarias: Cistitis aguda no complicada. En la cistitis aguda no complicada, Ciprofloxacino Bayer debe usarse solo cuando se considere inapropiado usar otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento de estas infecciones.
 - Pielonefritis aguda.
 - Infecciones complicadas del tracto urinario.
 - Prostatitis bacteriana.
- Uretritis y cervicitis gonocócicas (sólo para las formulaciones orales)
- Epidídimo-orquitis, incluyendo casos debidos a *Neisseria gonorrhoeae*
- Enfermedad inflamatoria pélvica, incluyendo casos debidos a *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecciones del tracto gastrointestinal (p. ej., diarrea del viajero)
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por bacterias Gram-negativas o por estafilococos (Grampositivas)
- Otitis externa maligna
- Infecciones osteoarticulares
- Tratamiento de las infecciones en pacientes neutropénicos
- Profilaxis de las infecciones en pacientes neutropénicos
- Profilaxis de las infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* (sólo para las formulaciones orales)
- Carbunco pulmonar (profilaxis tras la exposición e intento de curación)

Debe tenerse en cuenta la pauta oficial disponible con respecto al uso apropiado de agentes antibacterianos.

Niños

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El Ciprofloxacino se puede usar en niños para el tratamiento de segunda o tercera línea de infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis causadas por *Escherichia coli* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 1 a 17 años), así como el tratamiento de exacerbaciones pulmonares agudas de fibrosis quística asociadas a *Pseudomonas aeruginosa* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 5 a 17 años).

El tratamiento solo debe iniciarse después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, dados los posibles eventos adversos relacionados con las articulaciones y/o los tejidos circundantes.

Se han efectuado estudios clínicos con niños en las indicaciones enumeradas anteriormente. La experiencia clínica con otras indicaciones es limitada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.14, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión CCDS 19 allegado en respuesta a auto**
- **Información para prescribir versión CCDS 19 allegado en respuesta a auto**

Nuevas indicaciones:

Alternativo en infecciones no complicadas y complicadas de patógenos sensibles al Ciprofloxacino.

En adultos:

• **Infecciones de las vías respiratorias bajas causadas por bacterias Gram-negativas:** El ciprofloxacino se puede considerar como un tratamiento recomendable para las neumonías producidas por *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella spp.* y estafilococos.

o **Exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica:** El Ciprofloxacino debe usarse solo cuando se considere inapropiado usar otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento de estas infecciones.

o **Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística o en la bronquiectasia**

o **Neumonía**

• **Otitis media supurativa crónica**

• **Exacerbaciones agudas de la sinusitis crónica, especialmente si están causadas por bacterias Gramnegativas o por estafilococos (Grampositivas).**

• **Infecciones de las vías urinarias: Cistitis aguda no complicada.** En la cistitis aguda no complicada, Ciprofloxacino Bayer debe usarse solo cuando se considere inapropiado usar otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento de estas infecciones.

- **Pielonefritis aguda.**
- **Infecciones complicadas del tracto urinario.**
- **Prostatitis bacteriana.**

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Uretritis y cervicitis gonocócicas (sólo para las formulaciones orales)
- Epidídimo-orquitis, incluyendo casos debidos a *Neisseria gonorrhoeae*
- Enfermedad inflamatoria pélvica, incluyendo casos debidos a *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecciones del tracto gastrointestinal (p. ej., diarrea del viajero)
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por bacterias Gram-negativas o por estafilococos (Grampositivas)
- Otitis externa maligna
- Infecciones osteoarticulares
- Tratamiento de las infecciones en pacientes neutropénicos
- Profilaxis de las infecciones en pacientes neutropénicos
- Profilaxis de las infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* (sólo para las formulaciones orales)
- Carbunco pulmonar (profilaxis tras la exposición e intento de curación)

Debe tenerse en cuenta la pauta oficial disponible con respecto al uso apropiado de agentes antibacterianos.

Niños:

El Ciprofloxacino se puede usar en niños para el tratamiento de segunda o tercera línea de infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis causadas por *Escherichia coli* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 1 a 17 años), así como el tratamiento de exacerbaciones pulmonares agudas de fibrosis quística asociadas a *Pseudomonas aeruginosa* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 5 a 17 años).

El tratamiento solo debe iniciarse después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, dados los posibles eventos adversos relacionados con las articulaciones y/o los tejidos circundantes.

Se han efectuado estudios clínicos con niños en las indicaciones enumeradas anteriormente. La experiencia clínica con otras indicaciones es limitada.

3.4.1.10. GALVUS® 50mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19988550
Radicado : 20201208564
Fecha : 09/11/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Vildagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

Galvus está indicado en monoterapia como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2. En biterapia con metformina, una sulfonilúrea (SU), una tiazolidindiona (TZD) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con un antidiabético no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia. Galvus también está indicado en asociación con la metformina para el tratamiento inicial de la diabetes de tipo 2 en pacientes que no han conseguido un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7,6 y 9. En triterapia con una sulfonilúrea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glicemia

Contraindicaciones: (Del Registro)

Galvus esta contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia cardíaca

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales i-iii de la nyha reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (icc) preexistente en comparación con el placebo. La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional iii de la nyha tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes (véase el apartado estudios clínicos).

No existen antecedentes de uso de la vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional iv de la nyha, de modo que no se recomienda el uso de galvus en dichos pacientes.

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales i-iii de la nyha reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (icc) preexistente en comparación con el placebo. La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional iii de la nyha tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes

No existen antecedentes de uso de la vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional iv de la nyha, de modo que no se recomienda el uso de galvus en dichos pacientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir versión IPL Ref No. N/A del 13 Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201208564
- Declaración sucinta versión v 4.0 Ref No. N/A 13 Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201208564

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Galvus está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes *mellitus* de tipo 2.

En monoterapia.

En tratamiento de combinación:

- En combinación inicial con metformina cuando no se ha conseguido un control diabético adecuado con la dieta y el ejercicio solamente.

- En combinación con otros medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina, cuando con ellos no se ha conseguido un control glucémico adecuado.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

El tratamiento antidiabético debe adaptarse a las necesidades de cada paciente.

La dosis recomendada de Galvus es de 50 mg una o dos veces al día. La dosis diaria máxima de Galvus es de 100 mg.

En monoterapia y en combinación con metformina, con una tiazolidinodiona (glitazona, TZD) o con insulina (con o sin metformina), la dosis recomendada de Galvus es de 50 o 100 mg al día.

En biterapia con una sulfonilurea (SU), la dosis recomendada de vildagliptina es de 50 mg una vez al día. En esta población de pacientes, la dosis diaria de 100 mg de vildagliptina no resultó más eficaz que la de 50 mg una vez al día.

En triterapia con metformina y una SU, la dosis recomendada de Galvus es de 100 mg al día. Si es necesario un control glucémico más estricto, además de la dosis máxima recomendada diaria de vildagliptina, puede considerarse la adición de otros antidiabéticos como la metformina, una SU, una TZD o insulina.

Población destinataria general
Adultos mayores de 18 años.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Galvus en los pacientes con disfunción renal leve. En los pacientes con disfunción renal moderada o severa o con insuficiencia renal terminal, la dosis recomendada de Galvus es de 50 mg una vez al día.

Disfunción hepática

Galvus no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-transaminasa (ALT) o aspartatotransaminasa (AST) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad (LSN).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han estudiado los efectos de Galvus en los pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes pediátricos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En los pacientes mayores de 65 o 75 años tratados con Galvus, no se observaron diferencias de eficacia, tolerabilidad o seguridad general con respecto a los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Administración oral.

Galvus puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis de 50 mg debe administrarse una vez al día por la mañana. La dosis de 100 mg debe administrarse repartida en dos tomas de 50 mg cada una, por la mañana y por la noche.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Galvus, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales

Galvus no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda el uso de Galvus en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Vigilancia de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas, y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación de la función hepática de confirmación, y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que presenten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus y consultar de inmediato al médico. Tras la retirada de Galvus y la normalización de las pruebas de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con vildagliptina.

Insuficiencia cardíaca

Un ensayo clínico efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de ensayos clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la vildagliptina (en dosis de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y 100 mg una vez al día) se agruparon los datos de más de 11 000 pacientes que participaron en 36 estudios de fase II y III (incluidos 3 estudios sin enmascaramiento) de 12 a más de 104 semanas de duración. En los estudios incluidos en este análisis agrupado se evaluó la vildagliptina en monoterapia, como complemento a otros antidiabéticos orales (metformina, TZD, SU e insulina) y como biterapia inicial con metformina o pioglitazona. Los pacientes que no recibieron la vildagliptina (todos los grupos de comparación) tomaron solo un placebo o bien metformina, una TZD, una SU, acarbosa o insulina. Para calcular la frecuencia de reacciones adversas en cada indicación se utilizaron los datos de seguridad de un subconjunto de estudios comparativos pivotaes de al menos 12 semanas. Los datos de seguridad provienen de pacientes que recibieron una dosis diaria de vildagliptina de 50 mg (una vez al día) o 100 mg (50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día) en monoterapia o en combinación con otro medicamento.

La mayoría de las reacciones adversas observadas en estos ensayos fueron leves y transitorias y no requirieron la interrupción del tratamiento. No se encontró ninguna asociación entre las reacciones adversas y la edad, la etnia, la duración de la exposición ni la dosis diaria.

Se han notificado casos raros de angioedema con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los eventos fueron leves y se resolvieron sin suspender el tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas, y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de ensayos comparativos en los que el producto se empleó solo o complementando a otros durante plazos de hasta 24 semanas, la incidencia de elevaciones de ALT o AST por lo menos tres veces mayores que el LSN (observadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última visita del período de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos

A continuación figuran las reacciones adversas notificadas en ensayos con doble enmascaramiento en pacientes que recibieron Galvus en monoterapia o como tratamiento complementario, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se presentan por orden de frecuencia decreciente. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Monoterapia

En los ensayos de monoterapia, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con el placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,5%). En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos.

Galvus ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra en monoterapia.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus una vez al día (n = 409) o 50 mg dos veces al día (n = 1373) en monoterapia en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Infrecuentes	Edema periférico

Los ensayos clínicos prolongados de hasta 2 años no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Combinación con metformina

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los ensayos clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

Galvus tiene un efecto neutro sobre el peso cuando se combina con metformina.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus una vez al día (n = 233) o 50 mg dos veces al día (n = 183) en combinación con metformina en los estudios con doble enmascaramiento

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



GALVUS EN BITERAPIA ORAL CON METFORMINA	
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, mareo, cefalea

Los ensayos clínicos prolongados de hasta 2 años no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se agregó vildagliptina como complemento a la metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró combinada con la metformina desde el comienzo.

Combinación con una sulfonilurea

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de 50 mg de vildagliptina y glibenclamide, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas fue del 0,6% en el grupo que recibió esta combinación, frente al 0% en el grupo del placebo más glibenclamide.

En los ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue del 1,2% al añadir 50 mg de vildagliptina una vez al día a la glibenclamide, frente al 0,6% con la combinación de placebo más glibenclamide. No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La combinación de Galvus (en la dosis recomendada de 50 mg) con glibenclamide tiene un efecto neutro sobre el peso.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus 50 mg una vez al día en combinación con una sulfonilurea en estudios con doble enmascaramiento (n = 170)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, cefalea, mareo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Astenia

Combinación con una tiazolidinodiona

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y una tiazolidinodiona, el 0,7% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más pioglitazona, frente a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más pioglitazona o el placebo más pioglitazona.

En los ensayos clínicos no se notificaron eventos hipoglucémicos en los pacientes que recibieron la combinación de 50 mg de vildagliptina una vez al día más 45 mg de pioglitazona. La hipoglucemia fue infrecuente en el grupo de 50 mg de vildagliptina dos veces al día más 45 mg de pioglitazona (0,6%), pero frecuente con la combinación de placebo más 45 mg de pioglitazona (1,9%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

En el estudio de tratamiento complementario a la pioglitazona, la variación del peso corporal frente al placebo fue de +0,1 kg con 50 mg de Galvus una vez al día y de +1,3 kg con 50 mg de Galvus dos veces al día.



Al agregar vildagliptina a un tratamiento con la dosis máxima recomendada de pioglitazona (45 mg una vez al día), la incidencia de edema periférico fue del 8,2% con 50 mg una vez al día y del 7,0% con 50 mg dos veces al día, frente al 2,5% con la pioglitazona sola. No obstante, al agregar vildagliptina a la pioglitazona como biterapia inicial en pacientes que nunca habían recibido antidiabéticos, la incidencia de edema fue inferior a la que se registró con la pioglitazona sola (del 3,5% con 50 mg de vildagliptina una vez al día y del 6,1% con 50 mg de vildagliptina dos veces al día, frente al 9,3% con 30 mg de pioglitazona en monoterapia).

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus 50 mg una vez al día (n = 146) o dos veces al día (n = 158) en combinación con una tiazolidinodiona en estudios con doble enmascaramiento

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso

Combinación con insulina

En los ensayos clínicos comparativos en los que se administraron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Presentaron episodios de hipoglucemia severa 2 pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (+0,6 kg con respecto al inicio en el grupo de la vildagliptina y sin variación en el grupo del placebo).

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina) (n = 371)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Escalofríos
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Glucosa disminuida en sangre

Combinación con metformina y una SU

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, en el grupo del placebo + metformina + glimepirida se notificaron un 0,6% de abandonos.

En ambos grupos fueron frecuentes las hipoglucemias (5,1% en el grupo de vildagliptina + metformina + glimepirida y 1,9% en el de placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.



Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (+0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y -0,1 kg en el grupo del placebo).

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (n = 157)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, temblor
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Astenia

Reacciones adversas notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

- Hepatitis, reversible al retirar el medicamento.
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, en relación con el ítem de indicaciones en conjunto con las recomendaciones en el estado del arte para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones para el producto de la referencia deben quedar así:

Galvus (vildagliptina) está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes *mellitus* de tipo 2:

En monoterapia:

En pacientes intolerantes a metformina.

En biterapia:

Asociado a metformina como tratamiento inicial en pacientes que presentan hemoglobina glicosilada \geq a 7,6.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En combinación con sulfonilureas, tiazolidindionas o insulina, en quienes no se ha conseguido un control adecuado con el uso concomitante con metformina.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

El tratamiento antidiabético debe adaptarse a las necesidades de cada paciente.

La dosis recomendada de Galvus es de 50 mg una o dos veces al día. La dosis diaria máxima de Galvus es de 100 mg.

En monoterapia y en combinación con metformina, con una tiazolidinodiona (glitazona, TZD) o con insulina (con o sin metformina), la dosis recomendada de Galvus es de 50 o 100 mg al día.

En biterapia con una sulfonilurea (SU), la dosis recomendada de vildagliptina es de 50 mg una vez al día. En esta población de pacientes, la dosis diaria de 100 mg de vildagliptina no resultó más eficaz que la de 50 mg una vez al día.

En triterapia con metformina y una SU, la dosis recomendada de Galvus es de 100 mg al día. Si es necesario un control glucémico más estricto, además de la dosis máxima recomendada diaria de vildagliptina, puede considerarse la adición de otros antidiabéticos como la metformina, una SU, una TZD o insulina.

**Población destinataria general:
Adultos mayores de 18 años.**

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis de Galvus en los pacientes con disfunción renal leve. En los pacientes con disfunción renal moderada o severa o con insuficiencia renal terminal, la dosis recomendada de Galvus es de 50 mg una vez al día.

Disfunción hepática:

Galvus no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-transaminasa (ALT) o aspartatotransaminasa (AST) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad (LSN).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años):

No se han estudiado los efectos de Galvus en los pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes pediátricos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):

En los pacientes mayores de 65 o 75 años tratados con Galvus, no se observaron diferencias de eficacia, tolerabilidad o seguridad general con respecto a los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración:

Administración oral.

Galvus puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis de 50 mg debe administrarse una vez al día por la mañana. La dosis de 100 mg debe administrarse repartida en dos tomas de 50 mg cada una, por la mañana y por la noche.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Galvus, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales:

Galvus no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Poblaciones especiales:

Pacientes con disfunción hepática:

No se recomienda el uso de Galvus en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Vigilancia de las enzimas hepáticas:

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas, y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación de la función hepática de confirmación, y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que presenten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus y consultar de inmediato al médico. Tras la retirada de Galvus y la normalización de las pruebas de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con vildagliptina.

Insuficiencia cardíaca:

Un ensayo clínico efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes.

La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de ensayos clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la vildagliptina (en dosis de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y 100 mg una vez al día) se agruparon los datos de más de 11 000 pacientes que participaron en 36 estudios de fase II y III (incluidos 3 estudios sin enmascaramiento) de 12 a más de 104 semanas de duración. En los estudios incluidos en este análisis agrupado se evaluó la vildagliptina en monoterapia, como complemento a otros antidiabéticos orales (metformina, TZD, SU e insulina) y como biterapia inicial con metformina o pioglitazona. Los pacientes que no recibieron la vildagliptina (todos los grupos de comparación) tomaron solo un placebo o bien metformina, una TZD, una SU, acarbosa o insulina. Para calcular la frecuencia de reacciones adversas en cada indicación se utilizaron los datos de seguridad de un subconjunto de estudios comparativos pivotaes de al menos 12 semanas. Los datos de seguridad provienen de pacientes que recibieron una dosis diaria de vildagliptina de 50 mg (una vez al día) o 100 mg (50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día) en monoterapia o en combinación con otro medicamento.

La mayoría de las reacciones adversas observadas en estos ensayos fueron leves y transitorias y no requirieron la interrupción del tratamiento. No se encontró ninguna asociación entre las reacciones adversas y la edad, la etnia, la duración de la exposición ni la dosis diaria.

Se han notificado casos raros de angioedema con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los eventos fueron leves y se resolvieron sin suspender el tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas, y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de ensayos comparativos en los que el producto se empleó solo o complementando a otros durante plazos de hasta 24 semanas, la incidencia de elevaciones de ALT o AST por lo menos tres veces mayores que el LSN (observadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última visita del período de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos:

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A continuación figuran las reacciones adversas notificadas en ensayos con doble enmascaramiento en pacientes que recibieron Galvus en monoterapia o como tratamiento complementario, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se presentan por orden de frecuencia decreciente. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Monoterapia:

En los ensayos de monoterapia, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con el placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,5%). En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos.

Galvus ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra en monoterapia.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus una vez al día (n = 409) o 50 mg dos veces al día (n = 1373) en monoterapia en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Infrecuentes	Edema periférico

Los ensayos clínicos prolongados de hasta 2 años no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Combinación con metformina:

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los ensayos clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Galvus tiene un efecto neutro sobre el peso cuando se combina con metformina.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus una vez al día (n = 233) o 50 mg dos veces al día (n = 183) en combinación con metformina en los estudios con doble enmascaramiento

GALVUS EN BITERAPIA ORAL CON METFORMINA	
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, mareo, cefalea

Los ensayos clínicos prolongados de hasta 2 años no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se agregó vildagliptina como complemento a la metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró combinada con la metformina desde el comienzo.

Combinación con una sulfonilurea:

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de 50 mg de vildagliptina y glimepirida, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas fue del 0,6% en el grupo que recibió esta combinación, frente al 0% en el grupo del placebo más glimepirida.

En los ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue del 1,2% al añadir 50 mg de vildagliptina una vez al día a la glimepirida, frente al 0,6% con la combinación de placebo más glimepirida. No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La combinación de Galvus (en la dosis recomendada de 50 mg) con glimepirida tiene un efecto neutro sobre el peso.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus 50 mg una vez al día en combinación con una sulfonilurea en estudios con doble enmascaramiento (n = 170).

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, cefalea, mareo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Astenia

Combinación con una tiazolidinodiona:

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y una tiazolidinodiona, el 0,7% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más pioglitazona, frente a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más pioglitazona o el placebo más pioglitazona.

En los ensayos clínicos no se notificaron eventos hipoglucémicos en los pacientes que recibieron la combinación de 50 mg de vildagliptina una vez al día más 45 mg de pioglitazona. La hipoglucemia fue infrecuente en el grupo de 50 mg de vildagliptina dos veces al día más 45 mg de pioglitazona (0,6%), pero frecuente con la combinación

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de placebo más 45 mg de pioglitazona (1,9%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

En el estudio de tratamiento complementario a la pioglitazona, la variación del peso corporal frente al placebo fue de +0,1 kg con 50 mg de Galvus una vez al día y de +1,3 kg con 50 mg de Galvus dos veces al día.

Al agregar vildagliptina a un tratamiento con la dosis máxima recomendada de pioglitazona (45 mg una vez al día), la incidencia de edema periférico fue del 8,2% con 50 mg una vez al día y del 7,0% con 50 mg dos veces al día, frente al 2,5% con la pioglitazona sola. No obstante, al agregar vildagliptina a la pioglitazona como biterapia inicial en pacientes que nunca habían recibido antidiabéticos, la incidencia de edema fue inferior a la que se registró con la pioglitazona sola (del 3,5% con 50 mg de vildagliptina una vez al día y del 6,1% con 50 mg de vildagliptina dos veces al día, frente al 9,3% con 30 mg de pioglitazona en monoterapia).

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus 50 mg una vez al día (n = 146) o dos veces al día (n = 158) en combinación con una tiazolidinodiona en estudios con doble enmascaramiento

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso

Combinación con insulina:

En los ensayos clínicos comparativos en los que se administraron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Presentaron episodios de hipoglucemia severa 2 pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (+0,6 kg con respecto al inicio en el grupo de la vildagliptina y sin variación en el grupo del placebo).

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina) (n = 371)



Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Escalofríos
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Glucosa disminuida en sangre

Combinación con metformina y una SU

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, en el grupo del placebo + metformina + glimepirida se notificaron un 0,6% de abandonos.

En ambos grupos fueron frecuentes las hipoglucemias (5,1% en el grupo de vildagliptina + metformina + glimepirida y 1,9% en el de placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (+0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y -0,1 kg en el grupo del placebo).

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (n = 157).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, temblor
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Astenia

Reacciones adversas notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

- Hepatitis, reversible al retirar el medicamento.
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Pancreatitis.**
- **Artralgia, a veces severa.**

Por último, la Sala considera que debe ajustar la información para prescribir y la declaración sucinta al presente concepto en cuanto a la indicación.

3.4.1.11. FORXIGA® 10 mg Comprimidos Recubiertos

Expediente : 20067183
Radicado : 20201059639 / 20201212517
Fecha : 12/11/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 12,3mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave.
- Menores de 18 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. No debe administrarse forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

Oantes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante

Oantes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica

Opara función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. Ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-c disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de fournier, se debe interrumpir dapagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorios y reversibles.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013029 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Profesional Clave 2-2020 Doc ID-004009449 V3.0 allegado mediante radicado No. 20201059639
- Información para Prescribir IPP Clave 2-2020 Doc ID-004009449 V3.0 allegado mediante radicado No. 20201059639

Nuevas indicaciones:

Diabetes Mellitus tipo 2

FORXIGA® está indicado como:

- Monoterapia: FORXIGA® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Adición al tratamiento con otros fármacos: FORXIGA® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca:

FORXIGA® está indicado en adultos para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Diabetes Mellitus tipo 2

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día a cualquier hora independientemente del horario de las comidas.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Falla Cardíaca

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día.

La Dapagliflozina puede ser administrada concomitantemente con otras terapias para el tratamiento de la falla cardíaca.

Poblaciones especiales

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Ya que la eficacia glucémica es dependiente de la función renal, Forxiga no debería iniciarse en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min y debería ser discontinuado si la TFG es persistentemente menor a 45 ml/min.

Tratamiento de falla cardíaca en pacientes con insuficiencia renal

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes de edad avanzada (\geq 65 años de edad)

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad.

Población pediátrica (Pacientes niños y adolescentes)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes. (Pacientes entre los 0 y 18 años de edad). No hay datos disponibles.

Método de administración

FORXIGA® puede tomarse oralmente una vez al día a cualquier hora del día acompañado o no de las comidas. Las tabletas deben deglutirse enteras.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

La experiencia con dapagliflozina en pacientes con insuficiencia renal severa (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal es limitada.

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento de la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

Para mejorar el control glicémico en el tratamiento de la diabetes mellitus, Forxiga no debería administrarse en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debería ser discontinuado si la TFG es persistentemente menor a 45 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante.
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- Para función renal con TFG < 60 ml/min al menos 2 a 4 veces al año

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) deberían usarse con precaución en pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética (CAD). Los pacientes que podrían estar en mayor riesgo de desarrollar CDA incluyen aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (por ejemplo, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con el péptido-C disminuido o pacientes con diabetes autoinmune latente (LADA por sus siglas en inglés), o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con condiciones que dan lugar a consumo restringido de comidas o deshidratación severa, pacientes para los que las dosis

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de insulina son reducidas y pacientes con requerimientos de insulina incrementados debido a condiciones médicas agudas, cirugía o abuso de alcohol.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes Mellitus tipo 2

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina (estudio DECLARE ver sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Falla cardíaca

En el estudio clínico Dapagliflozina y desenlaces cardiovasculares en pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección disminuida (estudio DAPA-HF), un total de 2368 pacientes fueron tratados con 10 mg de dapagliflozina y 2368 pacientes fueron tratados con placebo durante un tiempo de exposición mediano de 18 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con una TFGe ≥ 30 mL/min/1.73m².

El perfil de seguridad global de dapagliflozina en pacientes con falla cardiaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y después de la comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos^a controlados con placebo y experiencia poscomercialización

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{a,b,c} Infección del tracto urinario ^{a,b,d}	Infección por hongos**		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,c} Sed**	Cetoacidosis diabética ^{b,i,j}	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento** Sequedad de boca**		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^k			Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda*			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria ^{a,f}	Nicturia**		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**		
Explotaciones complementarias		Aumento del hematocrito ^e Disminución de la depuración de creatinina renal durante el inicio del tratamiento ^b Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el inicio del tratamiento ^{a,b} Aumento de la urea sanguínea** Disminución de peso**		

^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto geniturinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

ⁱ Ver sección 4.4

^j Reportada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en la tasa anual.

^k La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.

* Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

**Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF ningún paciente reportó efectos adversos serios de infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y hubo un reporte en el grupo de placebo. Hubo 7 (0.3%) pacientes con eventos adversos dando lugar a discontinuaciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguna en el grupo de placebo.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las Semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. Se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF, se reportaron eventos mayores de hipoglicemia en 4 (0,2%) pacientes tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo, y se observó solamente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos dapagliflozina y placebo,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos sugiriendo depleción del volumen fueron balanceados entre los grupos de tratamiento: 170 (7.2%) y 153 (6.5%) en los grupos de dapagliflozina y placebo respectivamente. Hubo menos pacientes con síntomas de eventos adversos serios sugiriendo depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina comparado con el grupo de placebo: 23 (1.0%) y 38 (1.6%) pacientes respectivamente. Resultados similares se observaron en subgrupos de edad, presencia de diabetes al inicio del tratamiento, TFGe al inicio del tratamiento y presión sanguínea sistólica.

Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-HF, se reportaron eventos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente a 3,5%, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario fueron bajos y balanceados: 14 (0.6%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 17 (0.7%) pacientes en el grupo placebo. Hubo 5 (0.2%) pacientes con eventos adversos que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento debido a infecciones urinarias tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo.

Incremento de la creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de la creatinina (por ejemplo, disminución del aclaramiento de creatinina, falla renal, aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de datos de 13 estudios de seguridad, este grupo de reacciones se reportó en el 3.2% y 1.8% de los pacientes del grupo de dapagliflozina 10 mg y grupo de placebo respectivamente. En pacientes con

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



función renal normal o falla renal leve (eTFG al inicio del tratamiento ≥ 60 mL/min/1.73 m²) este grupo de reacciones se informó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes con eTFG basal ≥ 30 y <60 ml / min / 1,73 m² (dapagliflozina 10 mg al 18,5% versus placebo al 9,3%).

La evaluación adicional de los pacientes que tuvieron eventos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría tenía cambios de creatinina sérica de ≤ 0.5 mg / dL desde el inicio. Los aumentos en la creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, que incluyó pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (eTFG menor de 60 ml / min / 1,73 m²), la eTFG disminuyó con el tiempo en ambos grupos de tratamiento. Al año, la eTFG media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la eTFG media fue ligeramente mayor en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, hubo una disminución en la eTFG media, que inicialmente fue más pronunciada en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo de placebo. A los 20 meses, el cambio desde el inicio en la eTFG fue similar entre los grupos de tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la monitorización continua del equilibrio riesgo/beneficio del medicamento.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina.

Interacciones Farmacocinéticas

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas del citocromo P750 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y no indujeron las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas.

Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina

En estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dapagliflozina: metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (inhibidor de la α -glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina (un sustrato de CYP3A4).

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, sin ningún efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de la dosis. No se esperan efectos clínicos relevantes con otros fármacos inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital).

Tras la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 55% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, sin ningún efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) o los efectos anticoagulantes de warfarina medido por el valor del INR (S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). La combinación de una dosis única de 20 mg de dapagliflozina y simvastatina (un sustrato del CYP3A4) resultó en un incremento del 19% en el AUC de simvastatina y un incremento del 31% en el AUC del ácido de simvastatina; estos aumentos no se consideran clínicamente significativos.

Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG)

No se recomienda supervisar el control de la glucemia con la prueba de 1,5-AG puesto que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para hacerlo.

Población Pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solamente en adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Diabetes Mellitus tipo 2:

FORXIGA® (dapagliflozina) está indicado como:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Monoterapia:** FORXIGA® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- **Adición al tratamiento con otros fármacos:** FORXIGA® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca:

FORXIGA® (dapagliflozina) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40%, que vengán siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología:

Diabetes Mellitus tipo 2:

Dosis recomendada:

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día a cualquier hora independientemente del horario de las comidas.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Falla Cardíaca:

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día.

La Dapagliflozina puede ser administrada concomitantemente con otras terapias para el tratamiento de la falla cardíaca.

Poblaciones especiales

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal:

Ya que la eficacia glucémica es dependiente de la función renal, Forxiga no debería iniciarse en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min y debería ser discontinuado si la TFG es persistentemente menor a 45 ml/min.

Tratamiento de falla cardíaca en pacientes con insuficiencia renal:

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad):

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad.

Población pediátrica (Pacientes niños y adolescentes):

No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes. (Pacientes entre los 0 y 18 años de edad). No hay datos disponibles.

Método de administración:

FORXIGA® puede tomarse oralmente una vez al día a cualquier hora del día acompañado o no de las comidas. Las tabletas deben deglutirse enteras.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal:

Existe experiencia limitada de este producto en pacientes con falla renal (TFG < 30 ml/min) y falla cardíaca.

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal:

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento de la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

Para mejorar el control glicémico en el tratamiento de la diabetes mellitus, Forxiga no debería administrarse en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debería ser discontinuado si la TFG es persistentemente menor a 45 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante.
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- Para función renal con TFG < 60 ml/min al menos 2 a 4 veces al año

Insuficiencia hepática:

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de hipotensión:

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cetoacidosis diabética:

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) deberían usarse con precaución en pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética (CAD). Los pacientes que podrían estar en mayor riesgo de desarrollar CDA incluyen aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (por ejemplo, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con el péptido-C disminuido o pacientes con diabetes autoinmune latente (LADA por sus siglas en inglés), o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con condiciones que dan lugar a consumo restringido de comidas o deshidratación severa, pacientes para los que las dosis de insulina son reducidas y pacientes con requerimientos de insulina incrementados debido a condiciones médicas agudas, cirugía o abuso de alcohol.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario:

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Amputación de miembros inferiores:

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina:

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa:

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes Mellitus tipo 2:

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina (estudio DECLARE ver sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Falla cardíaca:

En el estudio clínico Dapagliflozina y desenlaces cardiovasculares en pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección disminuida (estudio DAPA-HF), un total de 2368 pacientes fueron tratados con 10 mg de dapagliflozina y 2368 pacientes fueron

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con placebo durante un tiempo de exposición mediano de 18 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con una TFGe ≥ 30 mL/min/1.73m².

El perfil de seguridad global de dapagliflozina en pacientes con falla cardiaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Tabla de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y después de la comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos^a controlados con placebo y experiencia poscomercialización

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{*,b,c} Infección del tracto urinario ^{*,b,d}	Infección por hongos**		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,c} Sed**	Cetoacidosis diabética ^{b,i,j}	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento** Sequedad de boca**		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^k			Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda*			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia**		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**		
Explotaciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Disminución de la depuración de creatinina renal durante el inicio del tratamiento ^g Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el inicio del tratamiento ^{**b} Aumento de la urea sanguínea** Disminución de peso**		

^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

ⁱ Ver sección 4.4

^j Reportada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en la tasa anual.

^k La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.

* Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

**Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas:

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF ningún paciente reportó efectos adversos serios de infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y hubo un reporte en el grupo de placebo. Hubo 7 (0.3%) pacientes con eventos adversos dando lugar a discontinuaciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguna en el grupo de placebo.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo.

Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipoglucemia:

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las Semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. Se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF, se reportaron eventos mayores de hipoglicemia en 4 (0,2%) pacientes tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo, y se observó solamente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Depleción del volumen:

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos sugiriendo depleción del volumen fueron balanceados entre los grupos de tratamiento: 170 (7.2%) y 153 (6.5%) en los grupos de dapagliflozina y placebo respectivamente. Hubo menos pacientes con síntomas de eventos adversos serios sugiriendo depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina comparado con el grupo de placebo: 23 (1.0%) y 38 (1.6%) pacientes respectivamente. Resultados similares se observaron en subgrupos de edad, presencia de diabetes al inicio del tratamiento, TFGe al inicio del tratamiento y presión sanguínea sistólica.

Cetoacidosis diabética:

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-HF, se reportaron eventos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

Infecciones del tracto urinario:

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario fueron bajos y balanceados: 14 (0.6%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 17 (0.7%) pacientes en el grupo placebo. Hubo 5 (0.2%) pacientes con eventos adversos que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento debido a infecciones urinarias tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo.

Incremento de la creatinina:

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de la creatinina (por ejemplo, disminución del aclaramiento de creatinina, falla renal, aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de datos de 13 estudios de seguridad, este grupo de reacciones se reportó en el 3.2% y 1.8% de los pacientes del grupo de dapagliflozina 10 mg y grupo de placebo respectivamente.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con función renal normal o falla renal leve (eTFG al inicio del tratamiento ≥ 60 mL/min/1.73 m²) este grupo de reacciones se informó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes con eTFG basal ≥ 30 y <60 ml / min / 1,73 m² (dapagliflozina 10 mg al 18,5% versus placebo al 9,3%).

La evaluación adicional de los pacientes que tuvieron eventos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría tenía cambios de creatinina sérica de ≤ 0.5 mg / dL desde el inicio. Los aumentos en la creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, que incluyó pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (eTFG menor de 60 ml / min / 1,73 m²), la eTFG disminuyó con el tiempo en ambos grupos de tratamiento. Al año, la eTFG media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la eTFG media fue ligeramente mayor en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, hubo una disminución en la eTFG media, que inicialmente fue más pronunciada en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo de placebo. A los 20 meses, el cambio desde el inicio en la eTFG fue similar entre los grupos de tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la monitorización continua del equilibrio riesgo/beneficio del medicamento.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacodinámicas:

Diuréticos:

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina:

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina.

Interacciones Farmacocinéticas:

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas del citocromo P750 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y no indujeron las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas.

Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina:

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la dapagliflozina: metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (inhibidor de la α -glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina (un sustrato de CYP3A4).

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, sin ningún efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de la dosis. No se esperan efectos clínicos relevantes con otros fármacos inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital).

Tras la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 55% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, sin ningún efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos:

En los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) o los efectos anticoagulantes de warfarina medido por el valor del INR (S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). La combinación de una dosis única de 20 mg de dapagliflozina y simvastatina (un sustrato del CYP3A4) resultó en un incremento del 19% en el AUC de simvastatina y un incremento del 31% en el AUC del ácido de simvastatina; estos aumentos no se consideran clínicamente significativos.

Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG):

No se recomienda supervisar el control de la glucemia con la prueba de 1,5-AG puesto que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para hacerlo.

Población Pediátrica:

Los estudios de interacción se han realizado solamente en adultos.

Por último, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto en cuanto a la indicación, posología y precauciones y advertencias.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201175310
Fecha : 28/09/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto 062020B allegado mediante radicado No. 20201175310
- Información para Prescribir 062020B allegado mediante radicado No. 20201175310

Nuevas indicaciones:

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con Cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Carcinoma de células renales

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

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Colorrectal.

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con KEYTRUDA, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PDL1.

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

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

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

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

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

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o >3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0,5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA.

Nefritis mediada inmunológicamente

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

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

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

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

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con KEYTRUDA se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

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

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

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

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la descontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a descontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó descontinuación de KEYTRUDA en 2

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

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

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.



Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

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

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

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

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

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

Terapia de combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de



eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para la indicación de pembrolizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR), el interesado debe:

Allegar datos más maduros del efecto del medicamento en sobrevida global (OS), dado que lo allegado hasta ahora muestra una tendencia favorable que está en el límite de la relevancia clínica basado en un estudio, Keynote-177, con alto riesgo de sesgo, dado que fue abierto y el investigador decidió la continuidad o no de las intervenciones en comparación. Si bien el estudio muestra un importante efecto en PFS, existe controversia en relación con la correlación que pueda existir entre PFS y OS en cáncer colorrectal.

3.4.2.2 KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201188433
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto 062020A allegado mediante radicado No. 20201188433
- Información para Prescribir 062020A allegado mediante radicado No. 20201188433

Nuevas indicaciones:

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Linfoma de Hodgkin Clásico

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico (CHL por sus siglas en inglés) recidivante o refractario.

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

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

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello.

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con KEYTRUDA, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PDL1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

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

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

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

Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

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

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Para cHL, la dosis recomendada de KEYTRUDA en pacientes pediátricos es de 2 mg/Kg (hasta un máximo de 200 mg), administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0,5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia adrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

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

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con KEYTRUDA se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

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

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7+ meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

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

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

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 ^a (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 ^a (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

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

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3*	Todos los Grados (%)	Grado 3*
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)



Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

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

Terapia de combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Carcinoma de células renales

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

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia post- comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para la indicación de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL por sus siglas en inglés) recidivante o refractario, el interesado debe:

Allegar datos más maduros de sobrevida libre de progresión y global de los ensayos que se encuentran en curso.

Adicionalmente, en cuanto al uso en niños, debe allegar información sobre un mayor número de niños y tiempo de seguimiento en la indicación solicitada.

3.4.2.3 VAMMRIX

Expediente : 19990911
Radicado : 20191188375 / 20201185880
Fecha : 09/10/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis de 0,5mL contiene

10 CCID50 Virus de sarampión vivo atenuado (cepa Schwarz) no menos de $10^{3.0}$.

10 CCID50 Virus de papera vivo atenuado (cepa RIT 4385) derivada de Jeryl Lynn no menos de $10^{4.4}$

10 CCID50 Virus de rubeola vivo atenuado (cepa Wistar RA 27/3) no menos de $10^{3.0}$

10 UFP Virus de varicela atenuado (cepa OKA) no menos de $10^{3.3}$

Forma farmacéutica:

Indicaciones: (Del Registro)

Para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, hasta los 12 años inclusive, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

Contraindicaciones:

Vammrixtm está contraindicada en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vammrix™ está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela.

Vammrix™ está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

Vammrix™ está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de vammrix™ deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo, un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de vammrix™ en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna mmr y la vacuna antivariola. No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna mmr y la vacuna antivariola para la primera dosis. En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día.

Se demostró que la transmisión del virus oka de la vacuna ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de las vacunas con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus oka de una vacuna que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

Vammrix™ no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente vammrix™. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidítica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con vammrix™ deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de vammrix™ en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos disponibles.

Embarazo

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con vammrixtm. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación. Se debe recomendar a las mujeres que planean un embarazo que retrasen el embarazo.

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de vammrixtm durante el embarazo, y no se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad en el sistema reproductivo.

Lactancia

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de vammrixtm durante el período de lactancia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006134 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión GDS 16/IPI 13/ fecha: 11 de diciembre 2018 allegado mediante radicado 20191188375
- Información para prescribir GDS 16/IPI 13/ fecha: 11 de diciembre 2018 allegado mediante radicado 20191188375

Nuevas indicaciones:

VaMMRix está indicada para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela

El uso de VaMMRix se debe basar sobre recomendaciones oficiales.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Sujetos a partir de los 9 meses de edad deberán recibir 2 dosis de VaMMRix para asegurar que obtengan una protección óptima contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

Es preferible respetar un intervalo mínimo de seis semanas entre las dosis. En ningún caso este intervalo deberá ser inferior a cuatro semanas.

Alternativamente, y de conformidad con las recomendaciones oficiales correspondientes*:

- Puede administrarse una sola dosis de VaMMRix a sujetos que ya han recibido una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariçela
- Puede administrarse una sola dosis de VaMMRix seguida por una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariçela

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar en lo que se refiere al intervalo entre dosis y a la necesidad de una o dos dosis de sarampión, parotiditis y rubéola y de vacunas que contenga varicela.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de VaMMRix deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo, un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de VaMMRix en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariçela. No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariçela para la primera dosis. En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día.

Se demostró que la transmisión del virus de la vacuna contra la varicela con cepa Oka ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de los vacunados con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus de la vacuna contra la varicela con cepa Oka de un vacunado que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

VaMMRix no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente VaMMRix. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotídica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con VaMMRix deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de VaMMRix en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Nuevas reacciones adversas:

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de más de 6.700 dosis administradas subcutáneamente a niños de entre 9 y 27 meses de edad. Las reacciones se registraron hasta 42 días después de la vacunación.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes (≥ 1/10) / Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) / Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100) / Infrecuentes (≥1/10.000 a < 1/1.000) / Muy infrecuentes (< 1/10.000)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infección del tracto respiratorio superior
	Infrecuente	Otitis media
Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático	Poco frecuente	Linfadenopatía

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos en el metabolismo u la nutrición	Poco frecuente	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Irritabilidad
	Poco frecuente	Llanto, nerviosismo, insomnio
Trastornos en el sistema nervioso	Infrecuente	Fiebre, convulsiones
Trastornos respiratorias, torácicas y mediastínicas	Poco frecuente	Rinitis
	Infrecuente	Tos, bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Crecimiento de la glándula parótida, diarrea, vómitos
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción
Trastornos generales y condiciones y en el sitio de la administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $\square 38^{\circ}\text{C}$ - $\square 39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral: $\square 37.5^{\circ}\text{C}$ - $\square 39^{\circ}\text{C}$)*
	Frecuente	Inflamación en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $>39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral $>39^{\circ}\text{C}$)*
	Poco frecuente	Letargo, malestar, fatiga

* Después de la administración de la primera dosis de la vacuna combinada frente al sarampión-parotiditis-rubéola-varicela, se observó una incidencia más alta de fiebre (de aproximadamente 1.5 veces) al compararse con la administración concomitante de vacunas de sarampión-parotiditis-rubéola y varicela en lugares diferentes de inyección.

No se han realizado estudios con VaMMRix en sujetos mayores a los 6 años de edad. El perfil de seguridad de VaMMRix en sujetos mayores a los 6 años de edad se extrapola a partir de los datos disponibles con la vacuna monovalente contra la varicela con cepa Oka (Varilrix) y la vacuna MMR (Priorix) de GlaxoSmithKline. Las frecuencias de las reacciones adversas tales como fiebre, erupción, dolor en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección y enrojecimiento en el sitio de inyección en sujetos mayores a los 6 años de edad que recibieron Priorix o Varilrix eran similares a las observadas en niños menores a los 6 años de edad que recibieron VaMMRix.

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela:

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Infrecuente	Meningitis, herpes zoster, síndrome similar al sarampión, síndrome pseudoparotídico (incluidos orquitis, epididimitis y parotitis)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infrecuente	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunitario	Infrecuente	Reacciones alérgicas (incluidas las reacciones anafilácticas y anafilactoides)
Trastornos del sistema nervioso	Infrecuente	Encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a los de cerebelitis, (incluidos alteración

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		transitoria de la marcha y ataxia transitoria), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, neuritis periférica
Trastornos vasculares	Infrecuente	Vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y síndrome de Kawasaki)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Infrecuente	Eritema multiforme, erupción similar a la varicela
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Infrecuente	Artralgia, artritis

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión GDS 16/IPI 13/ fecha: 11 de diciembre 2018 allegado mediante radicado 20191188375**
- **Información para prescribir GDS 16/IPI 13/ fecha: 11 de diciembre 2018 allegado mediante radicado 20191188375**

Nuevas indicaciones:

VaMMRix está indicada para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela

El uso de VaMMRix se debe basar sobre recomendaciones oficiales.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología:

Sujetos a partir de los 9 meses de edad deberán recibir 2 dosis de VaMMRix para asegurar que obtengan una protección óptima contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

Es preferible respetar un intervalo mínimo de seis semanas entre las dosis. En ningún caso este intervalo deberá ser inferior a cuatro semanas.

Alternativamente, y de conformidad con las recomendaciones oficiales correspondientes*:

- **Puede administrarse una sola dosis de VaMMRix a sujetos que ya han recibido una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariçela**
- **Puede administrarse una sola dosis de VaMMRix seguida por una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariçela**

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar en lo que se refiere al intervalo entre dosis y a la necesidad de una o dos dosis de sarampión, parotiditis y rubéola y de vacunas que contenga varicela.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de VaMMRix deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo, un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de VaMMRix en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivaricela. No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivaricela para la primera dosis. En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día.

Se demostró que la transmisión del virus de la vacuna contra la varicela con cepa Oka ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de los vacunados con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus de la vacuna contra la varicela con cepa Oka de un vacunado que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

VaMMRix no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente VaMMRix. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidítica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con VaMMRix deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de VaMMRix en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Nuevas reacciones adversas:

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de más de 6.700 dosis administradas subcutáneamente a niños de entre 9 y 27 meses de edad. Las reacciones se registraron hasta 42 días después de la vacunación.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$) / Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) / Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) / Infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) / Muy infrecuentes ($< 1/10.000$)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
----------------------------	------------	---------------------

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infección del tracto respiratorio superior
	Infrecuente	Otitis media
Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático	Poco frecuente	Linfadenopatía
Trastornos en el metabolismo u la nutrición	Poco frecuente	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Irritabilidad
	Poco frecuente	Llanto, nerviosismo, insomnio
Trastornos en el sistema nervioso	Infrecuente	Fiebre, convulsiones
Trastornos respiratorias, torácicas y mediastínicas	Poco frecuente	Rinitis
	Infrecuente	Tos, bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Crecimiento de la glándula parótida, diarrea, vómitos
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción
Trastornos generales y condiciones y en el sitio de la administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39.5^{\circ}\text{C}$; axial/oral: $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$)*
	Frecuente	Inflamación en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $> 39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral $> 39^{\circ}\text{C}$)*
	Poco frecuente	Letargo, malestar, fatiga

* Después de la administración de la primera dosis de la vacuna combinada frente al sarampión-parotiditis-rubéola-varicela, se observó una incidencia más alta de fiebre (de aproximadamente 1.5 veces) al compararse con la administración concomitante de vacunas de sarampión-parotiditis-rubéola y varicela en lugares diferentes de inyección.

No se han realizado estudios con VaMMRix en sujetos mayores a los 6 años de edad. El perfil de seguridad de VaMMRix en sujetos mayores a los 6 años de edad se extrapola a partir de los datos disponibles con la vacuna monovalente contra la varicela con cepa Oka (Varilrix) y la vacuna MMR (Priorix) de GlaxoSmithKline. Las frecuencias de las reacciones adversas tales como fiebre, erupción, dolor en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección y enrojecimiento en el sitio de inyección en sujetos mayores a los 6 años de edad que recibieron Priorix o Varilrix eran similares a las observadas en niños menores a los 6 años de edad que recibieron VaMMRix.

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela:

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Infrecuente	Meningitis, herpes zoster, síndrome similar al sarampión, síndrome



		pseudoparotídico (incluidos orquitis, epididimitis y parotitis)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infrecuente	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunitario	Infrecuente	Reacciones alérgicas (incluidas las reacciones anafilácticas y anafilactoides)
Trastornos del sistema nervioso	Infrecuente	Encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a los de cerebelitis, (incluidos alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, neuritis periférica
Trastornos vasculares	Infrecuente	Vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y síndrome de Kawasaki)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Infrecuente	Eritema multiforme, erupción similar a la varicela
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Infrecuente	Artralgia, artritis

3.4.2.4 HUMIRA® AC

Expediente : 20108951
Radicado : 20201190055
Fecha : 16/10/2020
Interesado : AbbVie SAS

Composición:
Cada mL contiene 100mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Adultos

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

Artritis temprana.

Espondilitis anquilosante: Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Colitis ulcerativa: Humira®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

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

Uveítis: Humira®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

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

Enfermedad de Crohn en pediatría

Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Humira®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Humira®AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a humira®AC o a cualquiera de sus excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira®AC antes de comenzar la terapia.

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

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira®AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira®AC. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira®ac .

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira®ac , de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira®ac en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira®ac . A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Humira®ac deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira®AC .
+ según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras infecciones oportunistas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del tnf son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del tnf en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por vhb, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del tnf en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del vhb y que requieren tratamiento con bloqueadores del tnf deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del tnf para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Humira® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira® debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica debe ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

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

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira®ac. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira®ac.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos uva (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Humira®ac.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira® e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira®. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira®. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Humira® en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de farmes biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros farmes biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira®.

Los pacientes que se tratan con Humira® pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del tnf una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Humira® en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Humira® puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira® a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira®, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS 03320720, Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20201190055
- Información para prescribir CCDS 03320720, Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20201190055

Nuevas indicaciones:

Adultos

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

Artritis temprana.

Espondilitis Anquilosante: HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

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

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

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

Colitis ulcerativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias

Hidradenitis supurativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. HUMIRA®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

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

Enfermedad de Crohn en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Hidradenitis Supurativa en adolescentes

HUMIRA®AC está indicado en el tratamiento de hidradenitis supurativa activa (Acné inversa) moderada a severa en adolescentes desde 12 años de edad con una inadecuada respuesta a la terapia convencional para Hidradenitis supurativa (HS).

Uveítis Pediátrica

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate)

Colitis ulcerativa pediátrica

HUMIRA®AC está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 5 años de edad y mayores, con colitis ulcerativa activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación recomendada

Adultos

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas (Opcional).

Enfermedad de Crohn

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

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

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

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

Colitis Ulcerativa

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

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

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

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

Psoriasis en Placa

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la dosis. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa

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

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

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

Uveítis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con humira en monoterapia

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La dosis de HUMIRA®AC recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 1. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde los 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis es basada en el peso corporal (Tabla 2). HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con Artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
15 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes con enfermedad de Crohn desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 3. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4
<40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg en la semana 0 y• 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg en la semana 0 y• 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos pacientes se pueden beneficiar al incrementar la dosis si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o hay una respuesta inadecuada con la dosificación de mantenimiento.

- <40 kg: 20 mg cada semana
- Mayor o igual que 40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg en semanas alternas

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

Psoriasis en Placa Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Peso del Paciente	Régimen de dosis
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas.
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas.

Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con HUMIRA®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

Hidradenitis Supurativa en adolescentes

No existen estudios clínicos con Humira en pacientes adolescentes con Hidradenitis Supurativa (HS). La posología de Humira en estos pacientes ha sido predicha usando modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de HUMIRA®AC en pacientes adolescentes con hidradenitis supurativa desde 12 años de edad que pesan al menos 30 Kg, es 80 mg a la semana 0, seguida por 40 mg cada 2 semanas, empezando en la semana 1 vía inyección subcutánea.

HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

En pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a Humira 40 mg cada dos semanas, se puede considerar un incremento en la frecuencia de la dosis a 40mg cada semana o 80 mg en semanas alternas.

Si es necesario puede considerarse el uso de antibióticos durante el tratamiento con HUMIRA®AC. Es recomendable que el paciente debiera usar un enjuague antiséptico

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tópico en sus lesiones de HS con una frecuencia diaria durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Una terapia continua más allá de las 12 semanas debiera considerarse en un paciente que no muestre mejora en este periodo de tiempo.

Si el tratamiento es interrumpido, HUMIRA®AC podría ser reiniciado como se considere apropiado.

El balance beneficio/riesgo del tratamiento continuo a largo plazo debiera ser evaluado periódicamente.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 12 años.

Uveitis Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con Uveitis crónica no infecciosa con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate), está basada en el peso corporal (Tabla 5). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones. HUMIRA®AC puede ser usado en combinación con metotrexato o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Tabla 5. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con Uveitis.

Peso del paciente	Régimen de Dosis
<30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

Cuando HUMIRA®AC es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 2 años.

Colitis ulcerativa pediátrica

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 5 a 17 años de edad con colitis ulcerativa está basada en el peso corporal (Tabla 6). Humira se administra vía inyección subcutánea. Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 6. Dosis de Humira para colitis ulcerativa pediátrica.



Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4*
<40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg en la semana 0 y• 40 mg en la semana 2	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg en semanas alterna o• 20 mg cada semana
≥40 Kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg en la semana 0 y• 80 mg en la semana 2	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg en semanas alterna o• 40 mg cada semana

*Los pacientes pediátricos que cumplen 18 años de edad utilizando Humira deben continuar con su dosis de mantenimiento prescrita.

La terapia continuada más allá de 8 semanas debe considerarse cuidadosamente en pacientes que no muestran signos de respuesta dentro de este período de tiempo.

Los pacientes que experimentan una reagudización de la enfermedad después de iniciar la terapia de mantenimiento pueden beneficiarse de una dosis única de reinducción de 80 mg (< 40 kg) o 160 mg (mayor o igual que 40 kg), seguido de dosificación de mantenimiento.

No hay uso relevante de Humira en esta indicación, en niños menores a 5 años.

Preparación de HUMIRA®AC

HUMIRA®AC debe utilizarse según la guía y supervisión médica. Los pacientes pueden autoinyectarse HUMIRA®AC si su médico determina su conveniencia y con seguimiento médico, si es necesario, después de entrenamiento adecuado en las técnicas de inyección subcutánea.

Los sitios de autoinyección incluyen el muslo o el abdomen. Deben rotarse los sitios de inyección. Las nuevas inyecciones nunca deberán aplicarse en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

Antes de su administración, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

HUMIRA®AC no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Todo producto no utilizado o el material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediatría

HUMIRA®AC no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con HUMIRA®AC en pacientes pediátricos para otras indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis en placa pediátrica, hidradenitis Supurativa en adolescentes, uveitis pediátrica y colitis ulcerativa pediátrica.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Geriatría

Del número total de sujetos en los estudios clínicos llevados a cabo con HUMIRA®AC, el 9.4% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente 2.0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Para esta población no se requieren ajustes en la dosificación.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 7 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 7: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo
	Poco común	(incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares
		Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en
Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	sangre) Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal
	Poco común	Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
	Común	Dolor en el pecho, Edema.
	Poco común	Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Hidradenitis supurativa

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveitis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

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

Reacciones adversas específicas

Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 pacienteaño durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 pacienteaño durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58.4 pacienteaño durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con uveítis.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observaron neoplasias en 93 pacientes pediátricos con una exposición de 65.3 paciente-año durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con colitis ulcerativa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de HUMIRA®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ ULN ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes controltratados.

En el estudio controlado de Fase 3 de Humira en pacientes con colitis ulcerativa pediátrica (N=93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N=31) y una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N=32), después de una dosificación de inducción ajustada al peso corporal de 2.4 mg/kg (máximo 160 mg) en la Semana 0 y Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=63), o una dosis de inducción de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) a la Semana 0, placebo a la Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=30), las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.1% (1/93) de pacientes.

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

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab

Experiencia Postcomercialización

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

Tabla 8: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas (**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para la indicación de adalimumab para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 5 años de edad y mayores, con colitis ulcerativa activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias, el interesado debe:

Presentar estudios comparativos con infliximab que permitan evidenciar el efecto sobre variables tales como necesidad de colectomía, desarrollo y calidad de vida a largo plazo en pacientes pediátricos con colitis ulcerativa activa, moderada a severa, lo anterior debido a que infliximab es la terapia estándar cuando ha fracasado el tratamiento de primera línea y las comparaciones con un placebo externo son limitadas para establecer un balance beneficio-riesgo favorable.

Con respecto a la indicación de hidradenitis supurativa en niños, la Sala remite al interesado al concepto del Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2.

3.4.2.5. PASURTA 70 mg/mL

Expediente : 20147822
 Radicado : 20201027108 / 20201029215
 Fecha : 14/02/2020
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 70mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para profilaxis en pacientes adultos con migraña episódica (4-14 días por mes de síntomas de migraña), en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020
- Información para Prescribir versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020
- Declaración sucinta v2.3 versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020

Nuevas indicaciones:

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes, que hayan presentado eficacia inadecuada o pobre tolerabilidad a por lo menos tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas contraindicaciones:

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Tabla 1. Reacciones adversas con Pasurta

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuentes	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuentes	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b

a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 de severidad (leve) y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Estreñimiento

En el período comparativo con placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

Experiencia posterior a la comercialización

Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides.

Se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves. En la mayoría de estos casos, el inicio se notificó tras la primera dosis de Pasurta; no obstante, otros pacientes también presentaron estos eventos posteriormente durante el tratamiento. Muchos de los casos de estreñimiento con complicaciones graves se notificaron en pacientes que tenían antecedentes de estreñimiento o usaban simultáneamente medicamentos que se asocian a una disminución de la motilidad gastrointestinal. En algunos casos severos fue necesaria la hospitalización.

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumabícos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos antiereumabicos durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante in vitro) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos antiereumabicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Nuevas interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

- **En cuanto a la indicación esta debe figurar así:**

Para profilaxis en pacientes adultos con migraña episódica con al menos 4 días por mes de síntomas de migraña, en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

- **En cuanto a la posología: Se debe corregir el siguiente párrafo, así:**

De: “La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una.”

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por: La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg se aplica o bien, una inyección subcutánea de la presentación de 140 mg o dos inyecciones subcutáneas de 70 mg.

- **Precauciones y advertencias:** Debe incluir adicionalmente a los textos propuestos, lo siguiente:
 - o Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.
 - o **Hipertensión:**
 - Se ha informado sobre el desarrollo de hipertensión y el empeoramiento de la hipertensión preexistente después del uso de erenumab en el entorno posterior a la comercialización. Muchos de los pacientes tenían hipertensión preexistente o factores de riesgo de hipertensión. Hubo casos que requirieron tratamiento farmacológico y, en algunos casos, hospitalización. La hipertensión puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero se informó con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a la administración de la dosis. En la mayoría de los casos, la aparición o el empeoramiento de la hipertensión se informó después de la primera dosis. Erenumab se suspendió en muchos de los casos notificados.
 - Monitoree a los pacientes tratados con erenumab para detectar hipertensión de nueva aparición o empeoramiento de la hipertensión preexistente, y considere si se justifica la interrupción de erenumab si la evaluación no logra establecer una etiología alternativa.
 - o **Estreñimiento**
- **Reacciones adversas:** Debe incluir los casos de hipertensión observados en la fase de pos-mercadeo.

Por último, la Sala considera que debe allegar la información para prescribir, inserto y declaración sucinta ajustados al presente concepto.

3.4.2.6. COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20191257247 / 20201196109
Fecha : 23/10/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

- Tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti tnf alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDS, por su sigla en inglés).

-Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS, por su sigla en inglés)

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar Cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, Cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- Enfermedad de Crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir Cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de Cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de Crohn activa que reciben Cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de Cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx®.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con Cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012837 emitido mediante Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2, 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
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión NPI NA del 23 Sep 2019 allegado mediante radicado No. 20191257247
- Información para Prescribir Versión NPI NA del 23 Sep 2019 allegado mediante radicado No. 20191257247
- Declaración Sucinta versión NSS NA v2.4 del 23 Sep 2019 allegado mediante radicado No. 20191257247

Nuevas indicaciones:

Indicaciones

Psoriasis en placas

Cosentyx está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Artritis psoriásica

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/ EspAax con daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación.

Nueva dosificación:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y administración

Posología

Psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Polvo para solución inyectable

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. Antes de administrarlo, es necesario disolver el polvo para reconstituir la solución.

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tabla 1** Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
¹ En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas. ² Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.				

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumábicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumábicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Nuevas interacciones:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial sin que se observaran interacciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2, la

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Nuevas indicaciones:**

Indicaciones:

Psoriasis en placas:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Artritis psoriásica:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico:

Espondilitis anquilosante (EA)/ EspAax con daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

- **Nuevas reacciones adversas:**

Resumen del perfil toxicológico:

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas:

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente

1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas.
2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados:

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Infecciones:

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad:

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia:

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumálicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumálicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica):

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

- **Nuevas interacciones:**

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial sin que se observaran interacciones.

En relación con la posología, la Sala recomienda no utilizar dosis de carga con base en los resultados del estudio pivotal allegado, por tanto, la posología debe quedar:

- **Nueva dosificación:**

Posología y administración:

Posología:

Psoriasis en placas:

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Artritis psoriásica:

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax):

Espondilitis anquilosante (EA):

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr):

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal o hepática:

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración:

Polvo para solución inyectable

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. Antes de administrarlo, es necesario disolver el polvo para reconstituir la solución.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Jeringa precargada y pluma precargada:

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Por último, la Sala no recomienda aprobar el inserto, información y declaración sucinta, por cuanto no se ajustan al presente concepto en cuanto a la indicación y posología.

3.4.2.7. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 20201020859 / 20201201944
Fecha : 30/10/2020
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab Vedotin

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones: - Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de células madre (TACM).

- Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias: contraindicaciones: el uso combinado de bleomicina y adcetris® por toxicidad pulmonar." advertencias y precauciones: aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP) casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes que reciben adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar. Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas. Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado. Neuropatía periférica tanto sensorial como motora pueden aparecer anemia de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (≥ 1 semana) síndrome de lisis tumoral síndrome Stevens-Johnson y necrolisis tóxica epidérmica, complicaciones gastrointestinales tales como obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces fatales, han sido reportadas en pacientes tratados con adcetris. Hepatotoxicidad: se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020011164 emitido mediante Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 8.1 allegado mediante radicado No. 20201201944
- Información para Prescribir versión CCDS 8.1 allegado mediante radicado No. 20201201944

Nuevas indicaciones:

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+, tras al menos, un tratamiento sistémico.

Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado

Adcetris® está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con Linfoma Periférico de Células T (LPCT) CD30+ previamente no tratado.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis

Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorrubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos.

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis.

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de pacientes con HL previamente no tratado.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

LPCT previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (ciclofosfamida [C], doxorrubicina [H] y prednisona [P]; [CHP]) es de 1,8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en 6 a 8 ciclos.

Se recomienda profilaxis primaria con soporte de un factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comienzan con la primera dosis.

Ver la información del producto de los agentes de quimioterapia que se administran en combinación con Adcetris® para el tratamiento de pacientes con LPCT sin tratamiento previo.

Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LCCT

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.

General

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r/r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Método de administración:

Dosificación en Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal y Hepática

Terapia de combinación

Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, donde la bilirrubina total es $> 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a menos que se deba al síndrome de Gilbert) o la aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) sea > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su elevación puede atribuirse razonablemente a la presencia de LH en el hígado.

Monoterapia

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. Los datos disponibles actualmente se describen en farmacocinética y en estudios clínicos.

Pacientes ancianos

Las recomendaciones de dosificación para pacientes de 65 años o más son las mismas que para los adultos. Los datos actualmente disponibles se describen a continuación en efectos indeseables, farmacocinética y estudios clínicos.

Modificación y/o discontinuación de la dosis:

Modificación de dosis y/o discontinuación de dosis

Continúe el tratamiento mientras el beneficio para el paciente permanezca y tolere la terapia. Consultar a continuación las recomendaciones en caso de neuropatía periférica y neutropenia.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neuropatía periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, ver la Tabla 1 y Tabla 2 para obtener las recomendaciones apropiadas en caso de monoterapia y terapia de combinación, respectivamente.

Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada con monoterapia

Gravedad de la neuropatía sensorial o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a \leq grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interferencia con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a \leq Grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a la parálisis)	Descontinuar el tratamiento

*Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) v3.0; consultar neuropatía: motora, neuropatía: sensorial, y dolor neuropático.

Tabla 2: Recomendaciones de dosificación para la neuropatía periférica sensorial o motora, nueva o exacerbante durante la terapia de combinación

Gravedad de la Neuropatía periférica sensorial o motora (Signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen	
	Terapia de combinación con AVD	Terapia de combinación con CHP
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de los reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir la dosis a 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas	Neuropatía sensorial: continuar el tratamiento al mismo nivel de dosis



		Neuropatía motora: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interfiere con las actividades de la vida diaria))	Retirar el tratamiento con brentuximab vedotina hasta que la toxicidad regrese a \leq grado 2, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas. Considerar la modificación de la dosis de otros agentes neurotóxicos, según la información del producto	Neuropatía sensorial: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que incapacita o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a parálisis)	Descontinuar el tratamiento	Descontinuar el tratamiento

*Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03; consultar neuropatía: motora; neuropatía: sensorial y dolor neuropático

Neutropenia

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. Ver la Tablas 3 y 4 a continuación para obtener las recomendaciones de dosificación adecuadas en casos de monoterapia y politerapia, respectivamente.

Tabla 3: Recomendaciones de dosificación para neutropenia nueva o agravada

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y Síntomas [descripción abreviada de CTCAE ^a])	Modificación del régimen de dosificación Monoterapia
Grado 1 ($< \text{LIN} - 1500/\text{mm}^3$ $< \text{LIN} - 1,5 \times 10^9/\text{L}$) o Grado 2 ($< 1500 - 1000/\text{mm}^3$ $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{L}$)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 3 ($< 1000 - 500/\text{mm}^3$ $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{L}$) o Grado 4 ($< 500/\text{mm}^3$ $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad vuelva a \leq Grado 2 o a la inicial y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y régimen ^b . Considerar el uso de G-CSF o GM-CSF en ciclos posteriores

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	para pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.
--	---

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad

^a Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), v3.0; consultar Neutrófilos/granulocitos

^b Los pacientes que desarrollan linfopenia Grado 3 o 4 pueden continuar el tratamiento del estudio sin interrupción.

Tabla 4: Recomendaciones de dosificación para Neutropenia nueva o agravada durante la terapia de combinación

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y síntomas [descripción abreviada de CTCAE ^a])	Modificación del régimen de dosificación
Grado 1 (<LIN - 1500/mm ³ , <LIN - 1,5 × 10 ⁹ /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm ³ , <1,5 - 1,0 × 10 ⁹ /L) Grado 3 (<1000 - 500/mm ³ , <1,0 - 0,5 × 10 ⁹ /L) o Grado 4 (<500/mm ³ , <0,5 × 10 ⁹ /L)	Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que recibieron politerapia, comenzando con la primera dosis. Continuar con la misma dosis y régimen. <i>Administrar profilaxis con G-CSF para los ciclos posteriores en pacientes que no reciben profilaxis primaria con G-CSF.</i>

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad; NCI-CTCAE=Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer

Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03

Nuevas precauciones o advertencias:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La infección por virus JC (JCV) que produce leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte puede ocurrir en pacientes tratados con Adcetris®. Se ha notificado PML en pacientes que recibieron Adcetris® después de recibir múltiples regímenes de quimioterapia anteriores. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación de JCV latente y es a menudo mortal.

Los signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran pueden ser sugestivos de LMP. La dosificación de Adcetris® debe realizarse para cualquier caso sospechoso de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye la consulta de neurología, imágenes de resonancia magnética cerebral con realce de gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo en búsqueda de ADN de JCV mediante reacción en cadena de la polimerasa o biopsia cerebral en búsqueda de evidencia de JCV. La dosificación de Adcetris® debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).

Toxicidad Pulmonar

Se han notificado casos de toxicidad pulmonar, incluida neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), algunos con desenlaces mortales, en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque no se ha establecido una asociación causal con Adcetris®, no se puede descartar el riesgo de toxicidad pulmonar. En caso de síntomas pulmonares nuevos o que empeoren (p. ej., tos, disnea), debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata y los pacientes deben recibir el tratamiento adecuado. Considere retener la dosificación de Adcetris® durante la evaluación y hasta la mejora de los síntomas.

Infecciones graves e infecciones oportunistas

Se han notificado infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteriemia y sepsis/choque séptico (incluidos los desenlaces mortales) en pacientes tratados con Adcetris®. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento en cuanto a la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o virales.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión pueden ocurrir con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión y se debe instituir el manejo médico adecuado. Los pacientes que han experimentado una reacción anterior relacionada con la infusión deben ser premedicados para las infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol (acetaminofén), un antihistamínico y un corticosteroide.

Se ha reportado anafilaxia con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si ocurre anafilaxia, discontinuar inmediatamente la administración de Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada. Existen datos limitados con el retratamiento de pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica con Adcetris®.

Neuropatía periférica

Adcetris® puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. La neuropatía periférica inducida por Adcetris® es típicamente acumulativa y generalmente reversible. En ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron resolución o mejoría de algunos de sus síntomas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o agravada pueden requerir un retraso y un cambio en la dosis de Adcetris® o la discontinuación de su uso. El aplazamiento de la dosis o una reducción subsiguiente o discontinuación de Adcetris® parecieron mitigar la neuropatía.

Toxicidad Hematológica

Se puede presentar anemia de grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) con Adcetris®. Se ha notificado neutropenia febril en el tratamiento con Adcetris®. Se deben monitorear los recuentos sanguíneos totales antes de la administración de cada dosis de Adcetris®. Se debe vigilar de cerca la aparición de fiebre en los pacientes. Si se desarrolla neutropenia Grado 3 o 4, manéjese según se requiera mediante modificación o discontinuación de la dosis. En el tratamiento de pacientes con

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



LH avanzado sin tratamiento previo o LPCT sin tratamiento previo, se recomienda la profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que inician la primera dosis.

Hiperglucemia

La hiperglucemia se ha notificado en los ensayos clínicos con Adcetris® y se presenta con una mayor frecuencia en pacientes con diabetes o un índice de masa corporal elevado. Si se desarrolla hiperglucemia, controlar la glucemia del paciente y administrar tratamiento antidiabético, según corresponda.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con Adcetris®. Los pacientes con tumores de rápida proliferación y alta carga tumoral están en riesgo de síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar las medidas apropiadas.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) han sido reportados con Adcetris®. Se han reportado desenlaces mortales. Si ocurre SJS o TEN, discontinuar Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada.

Complicaciones Gastrointestinales

Se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), incluida la obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces mortales, en pacientes tratados con Adcetris®. Se reportaron algunos casos de perforaciones gastrointestinales en pacientes con afectación gastrointestinal del linfoma subyacente. En el caso de síntomas gastrointestinales nuevos o de empeoramiento de los mismos, realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en forma de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) con Adcetris®. También se han producido casos graves de hepatotoxicidad, incluidos desenlaces mortales. Las enfermedades hepáticas, comorbilidades y los medicamentos concomitantes preexistentes también pueden aumentar el riesgo. La función hepática debe ser monitoreada rutinariamente en pacientes que reciben Adcetris®. Los pacientes que experimentan hepatotoxicidad pueden requerir un retraso, cambio en la dosis o discontinuación de Adcetris®.

Uso durante el embarazo

Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Nuevas reacciones adversas:

Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, sALCL y CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron: neuropatía sensorial periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores y neutropenia.

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia, se produjeron

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas graves al medicamento en el 12 % de los pacientes. La frecuencia de reacciones adversas graves únicas al medicamento fue ≤ 1 %.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados nuevamente con Adcetris® (SGN35-006) fueron consistentes con los observados en los estudios fundamentales combinados de fase 2, con la excepción de la neuropatía motora periférica, que presentó una mayor incidencia (28 % vs 9 % En los estudios fundamentales de fase 2) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios fundamentales combinados de fase 2.

Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia que se administran en combinación con Adcetris® (doxorubicina, vinblastina y dacarbacina [AVD]; o ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona [CHP]) para el tratamiento de pacientes con LH sin tratamiento previo, o LPCT sin tratamiento previo, respectivamente), consultar la información del producto.

En los estudios de Adcetris® como politerapia en 662 pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo (C25003) y en 223 pacientes con LPCT sin tratamiento previo (SGN35-014), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron: neutropenia, neuropatía sensorial periférica, náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, fatiga, pirexia, alopecia, anemia y disminución de peso.

En los estudios de Adcetris® como politerapia se presentaron reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en 34 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves que se presentaron en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neutropenia febril (15 %), pirexia (5 %), neutropenia (3 %), neumonía (2 %) y sepsis (2 %).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Las reacciones adversas de Adcetris® se enuncian según la Clase de Órganos y Sistemas y Término Preferente del MedDRA (consultar la Tabla 5). Dentro de cada Clase de Órganos y Sistemas, las reacciones adversas aparecen en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3. Reacciones adversas de Adcetris®

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órganos y sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
Trastornos de Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infecciones *, Infección de las vías respiratorias superiores	Infecciones *, Infección de las vías respiratorias superiores
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Neutropenia	Neutropenia *, anemia, neutropenia febril
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuentes	Neutropenia febril	
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Muy frecuentes		Disminución del apetito
Frecuentes	Hiper glucemia	Hiper glucemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora *, mareos
Frecuentes	Mareos	
Poco frecuentes	Polineuropatía desmielinizante	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, estomatitis, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares		
Frecuentes:	Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada	Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada, alanina aminotransferasa (ALT) aumentada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Erupción *, prurito	Alopecia, sarpullido *
Frecuentes	Alopecia	Prurito
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, mialgia, dolor de espalda
Frecuentes	Dolor de espalda	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión *	Fatiga, pirexia
Frecuentes	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la infusión *, escalofríos
Poco frecuentes	Reacciones relacionadas con la extravasación ^c	
Exploraciones Complementarias		
Muy frecuentes	Peso disminuido	Peso disminuido
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes		Insomnio

a Representa la agrupación de términos preferentes

b No se informó necrólisis epidérmica tóxica en el contexto de la terapia de combinación.

c Reacciones locales que incluyen enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, ampollas o desprendimiento.

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección.

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluidos desenlaces mortales)
- Toxicidad pulmonar (incluidos desenlaces mortales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluidos desenlaces mortales)
- Reacciones relacionadas con la infusión, incluida anafilaxia
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas, incluida neutropenia febril

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hiperglucemia
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluidos desenlaces mortales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluidos desenlaces mortales)
- Hepatotoxicidad (incluidos desenlaces mortales)

También se ha reportado pancreatitis aguda (incluidos desenlaces mortales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considerar el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

Descontinuaciones

Monoterapia

Eventos adversos condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 24 % de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes discontinuaron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a neutropenia.

Terapia de combinación

En los estudios de Adcetris® en politerapia, los eventos adversos llevaron a la discontinuación de uno o varios medicamentos del estudio en el 10 % de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación de la administración de uno o más medicamentos del estudio en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial (5 %).

Modificaciones de la dosis

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos de la dosis en 14 % de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia.

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en 17 % de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en 15 % de los pacientes.

Terapia de combinación

En los estudios de Adcetris® en politerapia, la neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 19 % y 7 % de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento de los pacientes requirió una reducción en la dosis de uno o más medicamentos del estudio para neutropenia y neutropenia febril, respectivamente.

En los estudios de Adcetris® en politerapia, la neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 1 % de los pacientes.¹⁴⁴ La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 17 % de los pacientes.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes se sometieron a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes cuyos resultados de los análisis arrojaron resultados positivos o negativos de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



forma transitoria.

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris®.

Nuevas interacciones:

Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4

La coadministración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4 y P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que reciben inhibidores fuertes de CYP3A4 e inhibidores de P-gp de forma concomitante con Adcetris®, deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

La coadministración de Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, no alteró la exposición a Adcetris®; sin embargo, se observó una reducción moderada de la exposición al MMAE. No se espera que la coadministración de Adcetris® con inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con Adcetris®, no alteró el metabolismo del midazolam; por lo tanto, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los medicamentos que metabolizan las enzimas CYP3A4.

Doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris® en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina fueron similares a las de la monoterapia.

La administración concomitante de Adcetris® no afectó la exposición plasmática de doxorrubicina, vinblastina o dacarbacina.

Ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona

Las características farmacocinéticas séricas y plasmáticas de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris® en combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona fueron similares a las de la monoterapia.

CONCEPTO: Analizada la información allegada, el interesado argumenta que los resultados en los pacientes con ECOG-2 pudo deberse a un error aleatorio (de muestreo), que no permite establecer conclusiones en firme, genera la incertidumbre en la interpretación de los errores en los análisis de los subgrupos sobre eficacia y seguridad; el efecto favorable en un subgrupo arrastra la falta de efecto en otros subgrupos en los cuales no estaría indicado el uso del medicamento, análisis que no presenta el interesado. Teniendo en cuenta que el interesado no presenta respuesta satisfactoria a las inquietudes planteadas por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el concepto del Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.5, relacionada con lo anterior y criterios para delimitar la indicación, recomienda negar la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia.

3.4.2.8. TECENTRIQ®

Expediente : 20145962

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20191257189 / 20201205167
Fecha : 04/11/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial de 20 mL contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

Advertencias y precauciones:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente. Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de ≥ 4 deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides I.V. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado.

Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea. En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona I.V. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta ≤ 10 mg al día

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo).

Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas $>250-500$ mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

Meningoencefalitis inmunomediada.

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía I.V. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes.

Neuropatías inmunomediadas:

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado ≥ 3 (> 2 veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía I.V. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

Toxicidad embriofetal

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal. Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última 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. 2020010250 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Nuevas indicaciones:

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico

Nueva dosificación / grupo etario:

TECENTRIQ® se administrará en infusión intravenosa (I.V.) bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida. La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión I.V. cada 3 semanas. La dosis inicial de TECENTRIQ® debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con TECENTRIQ® hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable

Solicitamos atentamente la modificación del registro sanitario en el sentido de incluir una nueva presentación, indicación y posología:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



TECENTRIQ® vial monodosis con 20 ml a una concentración de 60 mg/ml. Concentrado para solución para infusión. Cada vial Contiene un total de 840 mg de atezolizumab”

TECENTRIQ® en combinación con nab-paclitaxel:

La dosis recomendada de TECENTRIQ® es de 840 mg administrados mediante infusión I.V., seguidos de 100 mg/m² de nab-paclitaxel. En cada ciclo de 28 días, TECENTRIQ® se administra los días 1 y 15, y el nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15.

Los pacientes que reciben el mayor beneficio clínico son los pacientes que tienen el estatus de PD-L1 positivo, los datos del estudio clínico IMpassion130 para el subgrupo PD-L1 positivo fueron validados con la prueba de inmunohistoquímica realizada en la plataforma Ventana con el clon SP142 (1), ésta prueba cuenta con registro sanitario en Colombia (INVIMA 2017RD-0004503).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**

Nuevas indicaciones:

TECENTRIQ® (Atezolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ® (Atezolizumab), en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Tecentriq® (Atezolizumab), en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico

Nueva dosificación / grupo etario:

TECENTRIQ® se administrará en infusión intravenosa (I.V.) bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión I.V. cada 3 semanas. La dosis inicial de TECENTRIQ® debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Duración del tratamiento:

Se ha de tratar a los pacientes con TECENTRIQ® hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable

TECENTRIQ® en combinación con nab-paclitaxel:

La dosis recomendada de TECENTRIQ® es de 840 mg administrados mediante infusión I.V., seguidos de 100 mg/m² de nab-paclitaxel. En cada ciclo de 28 días, TECENTRIQ® se administra los días 1 y 15, y el nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15.

Los pacientes que reciben el mayor beneficio clínico son los pacientes que tienen el estatus de PD-L1 positivo, los datos del estudio clínico IMpassion130 para el subgrupo PD-L1 positivo fueron validados con la prueba de inmunohistoquímica realizada en la plataforma Ventana con el clon SP142 (1), ésta prueba cuenta con registro sanitario en Colombia (INVIMA 2017RD-0004503).

3.4.2.9. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201216113
Fecha : 19/11/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto 072020A allegado mediante radicado No. 20201216113
- Información para Prescribir 072020A allegado mediante radicado No. 20201216113

Nuevas indicaciones:

Melanoma

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

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

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 10) según lo determinado por una prueba validada.

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

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

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

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

Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

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

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o >3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0,5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA.

Nefritis mediada inmunológicamente

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

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

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

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

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con KEYTRUDA se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o descontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, descontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para **CCR**

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

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

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

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

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la descontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a descontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó descontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

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

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 ^a (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 ^a (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

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

Terapia de combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Carcinoma de células renales

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

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Cáncer de mama triple negativo

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

Experiencia post- comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: En relación con la indicación pembrolizumab en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 10) según lo determinado por una prueba validada, una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado:

Presentar un análisis sobre el balance de la eficacia y seguridad que puede tener el subgrupo de pacientes que ingresaron con un periodo libre de enfermedad menor a 12 meses, teniendo en cuenta que el resultado de sobrevida libre de progresión no evidencia un riesgo en la reducción de este desenlace y su posible relación con la sobrevida global (OS). Así mismo, explicar cuáles fueron las razones para utilizar este criterio de estratificación.

Adicionalmente, enviar resultados adicionales del estudio Keynote-355 en curso, dado que lo evaluado corresponde a un corte de diciembre de 2019, en particular en lo relacionado con OS y calidad de vida.

3.4.2.10 HEMLIBRA 30 mg/ 1 mL

Expediente : 20152900
Radicado : 20201212623
Fecha : 13/11/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
Cada mL contiene 30 mg de Emicizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con

- ? Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII
- ? Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII con respuesta inadecuada a dicho factor.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hemlibra: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al emicizumab o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que registren el número de lote del producto cuando hemlibra se administre fuera de un centro de atención sanitaria.

Microangiopatía trombótica asociada a hemlibra y al CCPa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de microangiopatía trombótica cuando se administraron múltiples dosis de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa). El tratamiento de los eventos de microangiopatía trombótica incluyó el tratamiento sintomático, con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Se observaron signos de resolución de la microangiopatía trombótica en un plazo de una semana tras suspender el ccpa. Esta rápida resolución clínica difiere del curso clínico habitual observado en las microangiopatías trombóticas clásicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico atípico.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de microangiopatía trombótica cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del ccpa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos o signos analíticos compatibles con una microangiopatía trombótica e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se haya resuelto la microangiopatía trombótica. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse más adelante las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Tromboembolia asociada a hemlibra y al CCPa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron múltiples dosis de ccpa. Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, el cual habitualmente requieren los eventos trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del CCPa.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra ccpa. El médico debe suspender de inmediato la administración del ccpa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos trombóticos e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se hayan resuelto los eventos trombóticos. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse a continuación las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Orientación sobre el uso de coagulantes antiinhibidores en pacientes que reciben profilaxis con hemlibra

El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con hemlibra.

Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y la pauta de administración de los coagulantes antiinhibidores, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con hemlibra.

Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del coagulante antiinhibidor necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con coagulantes antiinhibidores dependerán de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Se evitará utilizar el ccpa a no ser que no se cuente con otras opciones o alternativas terapéuticas. Si el ccpa está indicado en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, la dosis inicial no debe exceder las 50 u/kg. Si la hemorragia no se controla con una dosis inicial de ccpa de hasta 50 u/kg, deben administrarse dosis adicionales de ccpa bajo orientación o supervisión médica, y la dosis total de ccpa no debe exceder las 100 u/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El médico que trate al paciente debe sopesar cuidadosamente el riesgo de microangiopatía trombótica y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con ccpa más allá de las 100 u/kg iniciales en las primeras 24 horas.

En ensayos clínicos, no se ha observado ningún caso de microangiopatía trombótica o de eventos trombóticos en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra al usar solamente el factor VII activado humano recombinante (rfVIIa).

Se debe seguir la orientación posológica del coagulante antiinhibidor durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con hemlibra.

Interferencia en las pruebas de coagulación

Hemlibra afecta al análisis del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y a todos los análisis basados en el ttpa, como el ensayo de una etapa de la actividad del factor VIII (v. Tabla 1, a continuación). Así pues, los resultados de las pruebas de coagulación basadas en el ttpa en pacientes que hayan recibido profilaxis con hemlibra no deben usarse para vigilar la actividad de hemlibra, para determinar la dosis en caso de reposición de factores o de anticoagulación, ni para determinar los títulos de inhibidores del factor VIII. En la tabla 1 se presentan las pruebas analíticas no afectadas por hemlibra.

Tabla 1 resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por hemlibra

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resultados afectados por hemlibra resultados no afectados por hemlibra

Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) tiempo de coagulación activado pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de activación de la proteína C activada basada en el TTPA pruebas de Bethesda (coagulativas) de los títulos de inhibidores del FVIII tiempo de trombinas pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de protrombinas pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor VIII* inmunoensayos (p. Ej.: ensayo inmunoensayo de adsorción, métodos turbidométricos) pruebas de Bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del FVIII pruebas genéticas de factores de la coagulación

*pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del FVIII en el apartado de interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Abuso y dependencia del fármaco

Hemlibra no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia de que el tratamiento con hemlibra provoque un aumento de reacciones adversas que puedan afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

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

- Modificación de indicaciones

Nuevas indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:

- Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII
- Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, con respecto a la modificación de indicaciones, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aportar datos sobre la utilidad del medicamento para prevenir artropatía, la aparición de anticuerpos con un mayor tiempo de seguimiento, el posible desarrollo de eventos trombóticos cuando sea necesario el uso de otro medicamento en el manejo de eventos hemorrágicos, información necesaria para poder evaluar la eficacia y seguridad a más largo plazo. Adicionalmente, la Sala considera necesario presentar una comparación directa frente al uso de factor VIII en la profilaxis de pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores del mismo.

3.4.2.11. HEMLIBRA 150 mg/ mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20135003
Radicado : 20201212619
Fecha : 13/11/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 150 mg de Emicizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con

? Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII

? Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII con respuesta inadecuada a dicho factor.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hemlibra: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al emicizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que registren el número de lote del producto cuando hemlibra se administre fuera de un centro de atención sanitaria.

Microangiopatía trombótica asociada a hemlibra y al CCPa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de microangiopatía trombótica cuando se administraron múltiples dosis de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa). El tratamiento de los eventos de microangiopatía trombótica incluyó el tratamiento sintomático, con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Se observaron signos de resolución de la microangiopatía trombótica en un plazo de una semana tras suspender el ccpa. Esta rápida resolución clínica difiere del curso clínico habitual observado en las microangiopatías trombóticas clásicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico atípico.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de microangiopatía trombótica cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos o signos analíticos compatibles con una microangiopatía trombótica e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se haya resuelto la microangiopatía trombótica. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse más adelante las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Tromboembolia asociada a hemlibra y al CCPA

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron múltiples dosis de ccpa. Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, el cual habitualmente requieren los eventos

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del CCPa

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra ccpa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos trombóticos e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se hayan resuelto los eventos trombóticos. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse a continuación las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Orientación sobre el uso de coagulantes antiinhibidores en pacientes que reciben profilaxis con hemlibra

El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con hemlibra.

Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y la pauta de administración de los coagulantes antiinhibidores, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con hemlibra

Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del coagulante antiinhibidor necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con coagulantes antiinhibidores dependerán de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Se evitará utilizar el ccpa a no ser que no se cuente con otras opciones o alternativas terapéuticas. Si el ccpa está indicado en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, la dosis inicial no debe exceder las 50 u/kg. Si la hemorragia no se controla con una dosis inicial de ccpa de hasta 50 u/kg, deben administrarse dosis adicionales de ccpa bajo orientación o supervisión médica, y la dosis total de ccpa no debe exceder las 100 u/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El médico que trate al paciente debe sopesar cuidadosamente el riesgo de microangiopatía trombótica y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con ccpa más allá de las 100 u/kg iniciales en las primeras 24 horas.

En ensayos clínicos, no se ha observado ningún caso de microangiopatía trombótica o de eventos trombóticos en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra al usar solamente el factor VII activado humano recombinante (rfVIIa).

Se debe seguir la orientación posológica del coagulante antiinhibidor durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con hemlibra.

Interferencia en las pruebas de coagulación

Hemlibra afecta al análisis del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y a todos los análisis basados en el ttpa, como el ensayo de una etapa de la actividad del factor VIII (v. Tabla 1, a continuación). Así pues, los resultados de las pruebas de coagulación basadas en el ttpa en pacientes que hayan recibido profilaxis con hemlibra no deben usarse para vigilar la actividad de hemlibra, para determinar la dosis en caso de reposición de factores o de anticoagulación, ni para determinar los títulos de inhibidores del factor viii. En la tabla 1 se presentan las pruebas analíticas no afectadas por hemlibra.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por hemlibra

Resultados afectados por hemlibra resultados no afectados por hemlibra
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) tiempo de coagulación activado pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de activación de la proteína C activada basada en el tiempo de activación de la proteína C activada
pruebas de bethesda (coagulativas) de los títulos de inhibidores del FVIII
tiempo de trombinas pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de activación de la proteína C activada
pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor VIII *inmunoanálisis (p. Ej.: ensayo de adsorción, métodos turbidométricos) pruebas de bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del FVIII pruebas genéticas de factores de la coagulación
* pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del F VIII en el apartado de interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Abuso y dependencia del fármaco

Hemlibra no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia de que el tratamiento con hemlibra provoque un aumento de reacciones adversas que puedan afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

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

- Modificación de indicaciones

Nuevas indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:

- Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII
- Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, con respecto a la modificación de indicaciones, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aportar datos sobre la utilidad del medicamento para prevenir artropatía, la aparición de anticuerpos con un mayor tiempo de seguimiento, el posible desarrollo de eventos tromboticos cuando sea necesario el uso de otro medicamento en el manejo de eventos hemorrágicos, información necesaria para poder evaluar la eficacia y seguridad a más largo plazo. Adicionalmente, la Sala considera necesario presentar una comparación directa frente al uso de factor VIII en la profilaxis de pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores del mismo.

3.4.2.12. SOLIQUA® 10-40

Expediente : 20111469
Radicado : 20201208439

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 09/11/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 100 UI de Insulina Glargina y 50 mcg de Lixisenatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Soliqua® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando los medicamentos hipoglucemiantes orales solos o combinados con insulina basal, o insulina basal sola, no proporcionan el control glucémico adecuado.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Soliqua® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lixisenatida, insulina glargina o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación.

Advertencias:

1 Uso de soliqua®

Soliqua® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

No se ha estudiado el cambio de agonista del receptor de GLP-1.

Soliqua® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de DDP-4, sulfonilureas, glinidas, pioglitazona, e inhibidores de SGLT-2.

2 Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender soliqua®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar soliqua®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Precauciones:

1 Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con soliqua®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de soliqua® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- " cambio en el área de inyección
- " mejor sensibilidad a la insulina (p. Ej., eliminación de factores de estrés)
- " actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- " enfermedad intercurrente (p. Ej., vómito y diarrea)
- " ingesta alimentaria inadecuada
- " comidas omitidas
- " consumo de alcohol
- " ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. Ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



" tratamiento concomitante con otros productos medicinales.

La dosis de soliqua® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente.

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

2 Uso en pacientes con gastroparesia grave

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Soliqua® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de soliqua® en estos pacientes.

3 Daño renal

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad.

4 Productos medicinales concomitantes

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. Soliqua® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha.

5 Deshidratación

Se deberá advertir a los pacientes tratados con soliqua® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

6 Formación de anticuerpos

La administración de soliqua® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de soliqua® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

Embarazo:

No hay datos clínicos sobre los embarazos expuestos de los estudios clínicos controlados con el uso de soliqua®, insulina glargina o lixisenatida.

Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Soliqua® no se deberá utilizar durante el embarazo.

Si una paciente desea embarazarse, o si ocurre el embarazo, se deberá suspender soliqua®.

Los estudios de animales con lixisenatida o insulina glargina, no indican efectos directos nocivos en el embarazo.

Insulina glargina:

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 desenlaces de embarazos) con insulina glargina no indican efectos adversos específicos de insulina glargina en el embarazo ni malformaciones específicas, o toxicidad del feto o neonatal con insulina glargina. Los datos de animales no indican toxicidad reproductiva con insulina glargina.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lixisenatida:

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Fertilidad:

Los estudios en animales con lixisenatida o insulina glargina no indican efectos negativos directos respecto a la fertilidad.

Lactancia:

Se desconoce si soliqua® se excreta en la leche humana. Debido a la falta de experiencia, soliqua® no se deberá utilizar durante la lactancia.

No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en los recién nacidos/bebés amamantados ya que la insulina glargina, como péptido, se digiere en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Conducción de un vehículo o realización de otras tareas peligrosas:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar se puede deteriorar como resultado de, por ejemplo, la hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como resultado del deterioro visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de importancia especial (p. Ej., conducir un auto u operar maquinaria). Se deberá advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras manejan. Esto es particularmente importante en aquellos en los que el conocimiento reducido o la falta de este sobre los síntomas de alerta de hipoglucemia, o que tengan episodios frecuentes de hipoglucemia. Se deberá tener prudencia al conducir en estas circunstancias.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión PIL_COPEPAC_SOLIQUA 10 - 40_rev_oct2020_clean allegado mediante radicado No. 20201208439
- Información para Prescribir versión PI_COPAC_SOLIQUA_rev_oct_2020 clean allegado mediante radicado No. 20201208439

Nuevas indicaciones:

SOLIQUA® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores SGLT-2

Nueva dosificación / grupo etario:

SOLIQUA® es titulable y se encuentra disponible en dos plumas/lapiceras, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas/lapiceras se basa en el rango de dosis de la pluma/lapicera:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- SOLIQUA® 100 unidades/ml y 50 mcg/ml:
pluma/lapicera de 10 - 40

- 1 unidad de SOLIQUA® contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 mcg de lixisenatida.

- Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de SOLIQUA® (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 mcg de lixisenatida).

- SOLIQUA® 100 unidades/ml y 33 mcg/ml:
pluma/lapicera de 30 – 60

- 1 unidad de SOLIQUA® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 mcg de lixisenatida.

- Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de SOLIQUA® (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que la pluma/lapicera correcta de SOLIQUA®, pluma/lapicera de (10 - 40) o pluma/lapicera de (30 - 60) se indique en la fórmula médica. La dosis diaria máxima de SOLIQUA® es de 60 unidades de SOLIQUA® (60 unidades de insulina glargina y 20mcg de lixisenatida).

SOLIQUA® se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de SOLIQUA® se realice antes de la misma comida diaria, cuando se haya elegido la comida más conveniente. Si se omite la dosis de SOLIQUA®, se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de SOLIQUA® se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma/lapicera se utilice.

El ajuste de la dosis de SOLIQUA® en los pacientes debe hacerse bajo supervisión médica y con la monitorización adecuada de la glucosa.

Inicio de SOLIQUA®

Dosis de inicio de SOLIQUA®

El tratamiento con insulina basal o agonistas del receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) o hipoglucemiantes orales distintos de metformina e inhibidores SGLT-2, se deben suspender antes del inicio del tratamiento con Soliqua.

La dosis de inicio de SOLIQUA® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis de inicio de SOLIQUA®

		Tratamiento previo			
		Pacientes no tratados previamente con insulina (tratamiento con antidiabéticos orales o agonistas del receptor GLP-1)	Insulina glargina (U100)** < 20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 20 a < 30 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 30 a ≤ 60 unidades
Dosis de inicio y pluma/lapicera	SOLIQUA® pluma/lapicera (10 - 40)	10 unidades (10 U Insulina glargina/ 5 mcg Lixisenatida)*	20 unidades (20 U Insulina glargina/ 10 mcg Lixisenatida)*		
	SOLIQUA® pluma/lapicera (30 - 60)			30 unidades (30 U Insulina glargina / 10 mcg Lixisenatida)*	

* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida

** Si se tomó alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Insulina Glargina U300 - Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se tomó se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de SOLIQUA®.
- Para cualquier otra insulina basal en una dosis única al día, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100).

Titulación de la dosis de SOLIQUA®

SOLIQUA® se administrará de acuerdo a las necesidades individuales de insulina del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa plasmática en ayunas.

Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante el inicio y en las siguientes semanas.

- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 10 – 40 de SOLIQUA®, la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 40 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA®.
- Si el paciente usa la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA® la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 60 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice SOLIQUA®.

Administración

La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

Poblaciones Especiales

Niños

La seguridad y la eficacia de SOLIQUA® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.

Ancianos (≥ 65 años de edad)

SOLIQUA® se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Daño hepático

El efecto del daño hepático en la farmacocinética de SOLIQUA® no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida.

En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño hepático.

Daño renal

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño renal.

Advertencias

Uso de SOLIQUA®

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SOLQUA®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar SOLQUA®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Precauciones

Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con SOLQUA®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de SOLQUA® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales
- La lixisenatida y/o la insulina en combinación con una sulfonilurea pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, Soliqua no debe administrarse en combinación con una sulfonilurea.

La dosis de SOLQUA® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Uso en pacientes con gastroparesia grave

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. SOLQUA® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de SOLQUA® en estos pacientes.

Daño renal

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad terminal

Productos medicinales concomitantes

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. SOLQUA® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha.

Deshidratación

Se deberá advertir a los pacientes tratados con SOLQUA® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Formación de anticuerpos

La administración de SOLIQUA® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de SOLIQUA® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

Evitar errores de medicación.

Se debe indicar a los pacientes que siempre deben revisar la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre las dos potencias diferentes de Soliqua y confusiones con otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Para evitar errores de dosificación y una posible sobredosis, ni los pacientes ni los profesionales de la salud deben usar una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada en una jeringa.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio". Este medicamento contiene metacresol, que puede causar reacciones alérgicas.

Nuevas Reacciones Adversas

Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:

Muy comunes $\geq 10\%$; comunes ≥ 1 y $< 10\%$; poco comunes $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raros $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy raros $< 0,01\%$; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).
Insulina glargina y lixisenatida

Resumen del perfil de seguridad

Los estudios clínicos fase 3 de SOLIQUA® incluyeron 834 pacientes tratados con SOLIQUA®. Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con SOLIQUA® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales.

Lista tabulada de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia			
	Muy comunes	Comunes	Poco comunes	No conocida
Infecciones e infestaciones			Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio superior	
Trastornos del sistema inmunológico			Urticaria	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia			
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Cefalea	



Trastornos gastrointestinales		Náuseas Diarrea Vómitos	Dispepsia Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Amiloidosis cutánea Lipodistrofia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de la inyección	Fatiga	

Hipoglucemia

Los ataques graves de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden ser de riesgo para la vida. En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, entre mayor y más rápida sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia

	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal		Cambio desde un agonista del receptor GLP-1	
	SOLIQUA®	Insulina glargina	Lixisenatida	SOLIQUA®	Insulina glargina	SOLIQUA®	Insulina glargina
N	469	467	233	365	365	255	256
Hipoglucemia sintomática documentada*							
Pacientes con evento, n (%)	120 (25,6 %)	110 (23,6 %)	15 (6,4 %)	146 (40,0)	155 (42,5)	71 (27,8%)	6 (2,3%)
Eventos por paciente - año, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
Hipoglucemia grave**							
Eventos por paciente - año, n	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01	<0,01	0

** La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L).

** La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el período de tratamiento. En pacientes tratados con SOLIQUA®, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

Lipodistrofia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

Trastornos del sistema inmune

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con SOLIQUA® en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado de casos de reacción alérgica generalizada, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

Inmunogenicidad

La administración de Soliqua puede desencadenar la formación de anticuerpos anti-insulina glargina y/o antilixisenatida.

La incidencia de formación de anticuerpos anti-insulina glargina fue del 21,0 % y 26,2 %. En aproximadamente el 93% de los pacientes, los anticuerpos anti-insulina glargina mostraron una reactividad cruzada frente a la insulina humana. La incidencia de la formación de anticuerpos antilixisenatida fue del 43 %, aproximadamente. Ni la presencia de anticuerpos anti-insulina glargina ni la de anticuerpos antilixisenatida tuvieron impacto clínicamente relevante en la seguridad y en la eficacia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección

Algunos pacientes con terapia de insulina, incluyendo SOLIQUA®, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron autolimitantes.

Frecuencia cardíaca

Se han notificado casos de aumento de la frecuencia cardíaca con el uso de agonistas del receptor GLP1, así como un aumento transitorio en algunos estudios con lixisenatida. No se ha observado un aumento de la media de la frecuencia cardíaca en ninguno de los estudios en fase 3 con Soliqua.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con SOLIQUA®.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de SOLIQUA®.

Insulina glargina

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de insulina y particularmente de la monitorización estrecha.

Los siguientes son ejemplos de las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante en sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; y antibióticos sulfonamidas.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante en sangre: corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina [adrenalina], salbutamol, y terbutalina); glucagón; isoniazida; derivados de fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (p. ej., anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina y clozapina).

Los bloqueadores beta, clonidina, sales de litio y alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante en sangre de insulina. Pentamidina puede provocar hipoglucemia, que en ocasiones puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de la contrarregulación adrenérgica se pueden reducir o estar ausentes.

Lixisenatida

Lixisenatida es un péptido y no lo metaboliza el citocromo P450. En los estudios in vitro, lixisenatida no afectó la capacidad de las isoenzimas del citocromo P450 ni de los transportadores analizados.

Efecto del vaciamiento gástrico en los medicamentos orales

Lixisenatida retrasa el vaciamiento gástrico que puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Utilice con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos orales con una proporción terapéutica estrecha o que requieran de la monitorización clínica cuidadosa. Si tales medicamentos se administran con alimentos, se debe alertar a los pacientes que los tomen con alguna comida o colación cuando no se administre lixisenatida.

Los medicamentos orales que son particularmente dependientes en concentraciones umbrales para eficacia, tales como antibióticos, se deberán administrar al menos 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de SOLIQUA®.

Las formulaciones gastrorresistentes que contienen sustancias sensibles a la degradación gástrica, deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

Paracetamol (acetaminofén)

Se utilizó como producto medicinal modelo para evaluar el efecto de lixisenatida en el vaciamiento gástrico. Lixisenatida 10 mcg no cambió la exposición total (AUC) de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetaminofén después de la administración de una dosis única de acetaminofén 1000 mg, ya sea antes o después de lixisenatida.

No se observaron efectos en la $C_{máx}$ y $t_{máx}$ de acetaminofén cuando se administró acetaminofén una hora antes de lixisenatida. Cuando se administró 1 a 4 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{máx}$ de acetaminofén disminuyó en 29 % y 31 %, respectivamente, y la mediana de $t_{máx}$ se retrasó en 2,0 y 1,75 horas, respectivamente.

Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de la dosis de acetaminofén, pero, cuando se requiere un inicio de acción rápido por temas de eficacia, debe tenerse en cuenta el retraso de la $t_{máx}$ observado cuando se administra paracetamol entre 1 hora antes y 4 horas después de lixisenatida.

Anticonceptivos orales

Después de la administración de una dosis única de algún producto anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 hora antes u 11 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{máx}$, AUC, $t_{1/2}$ y $t_{máx}$ de etinilestradiol y levonorgestrel no cambiaron. La administración del anticonceptivo oral 1 o 4 horas después de lixisenatida no afectó el AUC ni la $t_{1/2}$ de etinilestradiol y levonorgestrel, mientras que la $C_{máx}$ de etinilestradiol disminuyó en 52 % y 39 %, respectivamente, y la $C_{máx}$ de levonorgestrel disminuyó en 46 % y 20 %, respectivamente, y la mediana de la $t_{máx}$ se retrasó en 1 a 3 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de los anticonceptivos orales. Se recomienda administrar los anticonceptivos orales al menos 1 hora antes o al menos 11 horas después de la administración de SOLIQUA®.

Atorvastatina

Cuando lixisenatida 20 mcg y atorvastatina 40 mg se administraron de forma concomitante en la mañana por 6 días, no se afectó la exposición de atorvastatina, aunque la $C_{máx}$ se disminuyó en 31 % y la $t_{máx}$ se retrasó en 3,25 horas.

No se observó tal incremento para la $t_{máx}$ cuando se administró atorvastatina en la noche y lixisenatida en la mañana, pero el AUC y la $C_{máx}$ de atorvastatina aumentaron en 27 % y 66 %, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere del ajuste de la dosis para atorvastatina cuando se administra de forma concomitante con SOLIQUA®. No obstante, debido al retraso en la $t_{máx}$, se deberá alertar a los pacientes que tomen atorvastatina que tomen atorvastatina al menos 1 hora antes u 11 horas después de la administración de SOLIQUA®.

Warfarina y otros derivados de cumarina

Después de la administración concomitante de warfarina 25 mg con la administración repetida de lixisenatida 20 mcg, no hubo efectos en el AUC ni en la proporción normalizado internacional (INR), aunque la $C_{máx}$ se redujo en 19 % y la $t_{máx}$ se retrasó 7 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis para warfarina cuando se administra con SOLIQUA®; sin embargo, durante el inicio o el final del tratamiento con lixisenatida, se recomienda una monitorización frecuente del INR en pacientes tratados con warfarina y/o derivados de la cumarina.

Digoxina

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y de digoxina 0,25 mg en estado de equilibrio, el AUC de digoxina no fue afectado. La $t_{m\acute{a}x}$ de digoxina se retrasó 1,5 horas y la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en 26 %.

Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de dosis para digoxina cuando se administra de forma concomitante con SOLIQUA®.

Ramipril

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril incrementó en 21 %, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en 63 %. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo (ramiprilat) no fueron afectados. La $t_{m\acute{a}x}$ de ramipril y de ramiprilat se retrasó en aproximadamente 2,5 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de ramipril cuando se administre de forma concomitante con SOLIQUA®.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión PIL_COPEPAC_SOLIQUA 10 - 40_rev_oct2020_clean allegado mediante radicado No. 20201208439**
- **Información para Prescribir versión PI_COPAC_SOLIQUA_rev_oct_2020 clean allegado mediante radicado No. 20201208439**

Nuevas indicaciones:

SOLIQUA® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores SGLT-2

Nueva dosificación / grupo etario:

SOLIQUA® es titulable y se encuentra disponible en dos plumas/lapiceras, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas/lapiceras se basa en el rango de dosis de la pluma/lapicera:

- **SOLIQUA® 100 unidades/ml y 50 mcg/ml:**

Pluma/lapicera de 10 - 40

- **1 unidad de SOLIQUA® contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 mcg de lixisenatida.**
- **Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de SOLIQUA® (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 mcg de lixisenatida).**

- **SOLIQUA® 100 unidades/ml y 33 mcg/ml:**

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pluma/lapicera de 30 – 60

- 1 unidad de SOLIQUA® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 mcg de lixisenatida.
- Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de SOLIQUA® (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que la pluma/lapicera correcta de SOLIQUA®, pluma/lapicera de (10 - 40) o pluma/lapicera de (30 - 60) se indique en la fórmula médica. La dosis diaria máxima de SOLIQUA® es de 60 unidades de SOLIQUA® (60 unidades de insulina glargina y 20mcg de lixisenatida).

SOLIQUA® se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de SOLIQUA® se realice antes de la misma comida diaria, cuando se haya elegido la comida más conveniente. Si se omite la dosis de SOLIQUA®, se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de SOLIQUA® se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma/lapicera se utilice.

El ajuste de la dosis de SOLIQUA® en los pacientes debe hacerse bajo supervisión médica y con la monitorización adecuada de la glucosa.

Inicio de SOLIQUA®:

Dosis de inicio de SOLIQUA®:

El tratamiento con insulina basal o agonistas del receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) o hipoglucemiantes orales distintos de metformina e inhibidores SGLT-2, se deben suspender antes del inicio del tratamiento con Soliqua.

La dosis de inicio de SOLIQUA® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis de inicio de SOLIQUA®

		Tratamiento previo			
		Pacientes no tratados previamente con insulina (tratamiento con antidiabéticos orales o agonistas del receptor GLP-1)	Insulina glargina (U100)** < 20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 20 a < 30 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 30 a ≤ 60 unidades
Dosis de inicio y pluma/lapicera	SOLIQUA® pluma/lapicera (10 - 40)		10 unidades (10 U Insulina glargina/ 5 mcg Lixisenatida)*	20 unidades (20 U Insulina glargina/ 10 mcg Lixisenatida)*	
	SOLIQUA® pluma/lapicera (30 - 60)				30 unidades (30 U Insulina glargina / 10 mcg Lixisenatida)*

* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida

** Si se tomó alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Insulina Glargina U300 - Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se tomó se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de SOLIQUA®.
- Para cualquier otra insulina basal en una dosis única al día, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100).

Titulación de la dosis de SOLIQUA®:

SOLIQUA® se administrará de acuerdo a las necesidades individuales de insulina del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa plasmática en ayunas.

Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante el inicio y en las siguientes semanas.

- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 10 – 40 de SOLIQUA®, la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 40 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA®.
- Si el paciente usa la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA® la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 60 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice SOLIQUA®.

Administración:

La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

Poblaciones Especiales:

Niños:

La seguridad y la eficacia de SOLIQUA® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.

Ancianos (≥ 65 años de edad):

SOLIQUA® se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Daño hepático:

El efecto del daño hepático en la farmacocinética de SOLIQUA® no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida.

En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño hepático.

Daño renal:

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño renal.

Advertencias:

Uso de SOLIQUA®:

Trazabilidad:

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

Riesgo de pancreatitis:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender SOLIQUA®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar SOLIQUA®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Precauciones:

Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con SOLIQUA®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de SOLIQUA® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales
- La lixisenatida y/o la insulina en combinación con una sulfonilurea pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, Soliqua no debe administrarse en combinación con una sulfonilurea.

La dosis de SOLIQUA® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Uso en pacientes con gastroparesia grave:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. SOLIQUA® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de SOLIQUA® en estos pacientes.

Daño renal:

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad terminal

Productos medicinales concomitantes:

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. SOLIQUA® se

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha.

Deshidratación:

Se deberá advertir a los pacientes tratados con SOLIQUA® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

Formación de anticuerpos:

La administración de SOLIQUA® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de SOLIQUA® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

Evitar errores de medicación:

Se debe indicar a los pacientes que siempre deben revisar la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre las dos potencias diferentes de Soliqua y confusiones con otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Para evitar errores de dosificación y una posible sobredosis, ni los pacientes ni los profesionales de la salud deben usar una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada en una jeringa.

Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio". Este medicamento contiene metacresol, que puede causar reacciones alérgicas.

Nuevas Reacciones Adversas:

Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:

Muy comunes ≥ 10 %; comunes ≥ 1 y < 10 %; poco comunes $\geq 0,1$ y < 1 %; raros $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy raros $< 0,01$ %; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

Insulina glargina y lixisenatida

Resumen del perfil de seguridad:

Los estudios clínicos fase 3 de SOLIQUA® incluyeron 834 pacientes tratados con SOLIQUA®. Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con SOLIQUA® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia			
	Muy comunes	Comunes	Poco comunes	No conocida
Infecciones e infestaciones			Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio superior	
Trastornos del sistema inmunológico			Urticaria	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia			
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Cefalea	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Diarrea Vómitos	Dispepsia Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Amiloidosis cutánea Lipodistrofia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de la inyección	Fatiga	

Hipoglucemia:

Los ataques graves de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden ser de riesgo para la vida. En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, entre mayor y más rápida sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal		Cambio desde un agonista del receptor GLP-1	
	SOLIQUA®	Insulina glargina	Lixisenatida	SOLIQUA®	Insulina glargina	SOLIQUA®	Insulina glargina
N	469	467	233	365	365	255	256
Hipoglucemia sintomática documentada*							
Pacientes con evento, n (%)	120 (25,6 %)	110 (23,6 %)	15 (6,4 %)	146 (40,0)	155 (42,5)	71 (27,8%)	6 (2,3%)
Eventos por paciente - año, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
Hipoglucemia grave**							
Eventos por paciente - año, n	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01	<0,01	0

** La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L).

** La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

Trastornos gastrointestinales:

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el periodo de tratamiento. En pacientes tratados con SOLIQUA®, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

Lipodistrofia:

La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

Trastornos del sistema inmune:

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con SOLIQUA® en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado de casos de reacción alérgica generalizada, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

Inmunogenicidad:

La administración de Soliqua puede desencadenar la formación de anticuerpos anti-insulina glargina y/o antilixisenatida.

La incidencia de formación de anticuerpos anti- insulina glargina fue del 21,0 % y 26,2 %. En aproximadamente el 93% de los pacientes, los anticuerpos anti- insulina glargina mostraron una reactividad cruzada frente a la insulina humana. La incidencia

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la formación de anticuerpos antilixisenatida fue del 43 %, aproximadamente. Ni la presencia de anticuerpos anti- insulina glargina ni la de anticuerpos antilixisenatida tuvieron impacto clínicamente relevante en la seguridad y en la eficacia.

Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección:

Algunos pacientes con terapia de insulina, incluyendo SOLIQUA®, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron autolimitantes.

Frecuencia cardiaca:

Se han notificado casos de aumento de la frecuencia cardiaca con el uso de agonistas del receptor GLP1, así como un aumento transitorio en algunos estudios con lixisenatida. No se ha observado un aumento de la media de la frecuencia cardiaca en ninguno de los estudios en fase 3 con Soliqua.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Nuevas Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con SOLIQUA®. Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de SOLIQUA®.

Insulina glargina:

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de insulina y particularmente de la monitorización estrecha.

Los siguientes son ejemplos de las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante en sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; y antibióticos sulfonamidas.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante en sangre: corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina [adrenalina], salbutamol, y terbutalina); glucagón; isoniazida; derivados de fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (p. ej., anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina y clozapina).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los bloqueadores beta, clonidina, sales de litio y alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante en sangre de insulina. Pentamidina puede provocar hipoglucemia, que en ocasiones puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de la contrarregulación adrenérgica se pueden reducir o estar ausentes.

Lixisenatida:

Lixisenatida es un péptido y no lo metaboliza el citocromo P450. En los estudios in vitro, lixisenatida no afectó la capacidad de las isoenzimas del citocromo P450 ni de los transportadores analizados.

Efecto del vaciamiento gástrico en los medicamentos orales:

Lixisenatida retrasa el vaciamiento gástrico que puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Utilice con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos orales con una proporción terapéutica estrecha o que requieran de la monitorización clínica cuidadosa. Si tales medicamentos se administran con alimentos, se debe alertar a los pacientes que los tomen con alguna comida o colación cuando no se administre lixisenatida.

Los medicamentos orales que son particularmente dependientes en concentraciones umbrales para eficacia, tales como antibióticos, se deberán administrar al menos 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de SOLIQUA®.

Las formulaciones gastrorresistentes que contienen sustancias sensibles a la degradación gástrica, deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

Paracetamol (acetaminofén):

Se utilizó como producto medicinal modelo para evaluar el efecto de lixisenatida en el vaciamiento gástrico. Lixisenatida 10 mcg no cambió la exposición total (AUC) de acetaminofén después de la administración de una dosis única de acetaminofén 1000 mg, ya sea antes o después de lixisenatida.

No se observaron efectos en la $C_{máx}$ y $t_{máx}$ de acetaminofén cuando se administró acetaminofén una hora antes de lixisenatida. Cuando se administró 1 a 4 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{máx}$ de acetaminofén disminuyó en 29 % y 31 %, respectivamente, y la mediana de $t_{máx}$ se retrasó en 2,0 y 1,75 horas, respectivamente.

Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de la dosis de acetaminofén, pero, cuando se requiere un inicio de acción rápido por temas de eficacia, debe tenerse en cuenta el retraso de la $t_{máx}$ observado cuando se administra paracetamol entre 1 hora antes y 4 horas después de lixisenatida.

Anticonceptivos orales:

Después de la administración de una dosis única de algún producto anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 hora antes u 11 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{máx}$, AUC, $t_{1/2}$ y $t_{máx}$ de etinilestradiol y levonorgestrel no cambiaron.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración del anticonceptivo oral 1 o 4 horas después de lixisenatida no afectó el AUC ni la t1/2 de etinilestradiol y levonorgestrel, mientras que la Cmáx de etinilestradiol disminuyó en 52 % y 39 %, respectivamente, y la Cmáx de levonorgestrel disminuyó en 46 % y 20 %, respectivamente, y la mediana de la tmáx se retrasó en 1 a 3 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de los anticonceptivos orales. Se recomienda administrar los anticonceptivos orales al menos 1 hora antes o al menos 11 horas después de la administración de SOLIQUA®.

Atorvastatina:

Cuando lixisenatida 20 mcg y atorvastatina 40 mg se administraron de forma concomitante en la mañana por 6 días, no se afectó la exposición de atorvastatina, aunque la Cmáx se disminuyó en 31 % y la tmáx se retrasó en 3,25 horas.

No se observó tal incremento para la tmáx cuando se administró atorvastatina en la noche y lixisenatida en la mañana, pero el AUC y la Cmáx de atorvastatina aumentaron en 27 % y 66 %, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere del ajuste de la dosis para atorvastatina cuando se administra de forma concomitante con SOLIQUA®. No obstante, debido al retraso en la tmáx, se deberá alertar a los pacientes que tomen atorvastatina que tomen atorvastatina al menos 1 hora antes u 11 horas después de la administración de SOLIQUA®.

Warfarina y otros derivados de cumarina:

Después de la administración concomitante de warfarina 25 mg con la administración repetida de lixisenatida 20 mcg, no hubo efectos en el AUC ni en la proporción normalizado internacional (INR), aunque la Cmáx se redujo en 19 % y la tmáx se retrasó 7 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis para warfarina cuando se administra con SOLIQUA®; sin embargo, durante el inicio o el final del tratamiento con lixisenatida, se recomienda una monitorización frecuente del INR en pacientes tratados con warfarina y/o derivados de la cumarina.

Digoxina:

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y de digoxina 0,25 mg en estado de equilibrio, el AUC de digoxina no fue afectado. La tmáx de digoxina se retrasó 1,5 horas y la Cmáx se redujo en 26 %.

Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de dosis para digoxina cuando se administra de forma concomitante con SOLIQUA®.

Ramipril:

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril incrementó en 21 %, mientras que la Cmáx se redujo en 63 %. El AUC y la Cmáx del metabolito activo (ramiprilat) no fueron afectados. La tmáx de ramipril y de ramiprilat se retrasó en aproximadamente 2,5 horas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de ramipril cuando se administre de forma concomitante con SOLIQUA®.

3.4.2.13. SOLIQUA® 30-60

Expediente : 20128168
Radicado : 20201208454
Fecha : 09/11/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 100 UI de Insulina Glargina y 33 mcg de Lixisenatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Soliqua® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando los medicamentos hipoglucemiantes orales solos o combinados con insulina basal, o insulina basal sola, no proporcionan el control glucémico adecuado.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Soliqua® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lixisenatida, insulina glargina o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación.

Advertencias:

1 Uso de soliqua®

Soliqua® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

No se ha estudiado el cambio de agonista del receptor de GLP-1.

Soliqua® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de DDP-4, sulfonilureas, glinidas, pioglitazona, e inhibidores de SGLT-2.

2 Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender soliqua®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar soliqua®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Precauciones:

1 Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con soliqua®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de soliqua® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- " cambio en el área de inyección
- " mejor sensibilidad a la insulina (p. Ej., eliminación de factores de estrés)

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- " actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- " enfermedad intercurrente (p. Ej., vómito y diarrea)
- " ingesta alimentaria inadecuada
- " comidas omitidas
- " consumo de alcohol
- " ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. Ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- " tratamiento concomitante con otros productos medicinales.

La dosis de soliqua® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente.

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

2 Uso en pacientes con gastroparesia grave

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Soliqua® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de soliqua® en estos pacientes.

3 Daño renal

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad.

4 Productos medicinales concomitantes

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. Soliqua® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha.

5 Deshidratación

Se deberá advertir a los pacientes tratados con soliqua® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

6 Formación de anticuerpos

La administración de soliqua® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de soliqua® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

Embarazo:

No hay datos clínicos sobre los embarazos expuestos de los estudios clínicos controlados con el uso de soliqua®, insulina glargina o lixisenatida.

Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Soliqua® no se deberá utilizar durante el embarazo.

Si una paciente desea embarazarse, o si ocurre el embarazo, se deberá suspender soliqua®.

Los estudios de animales con lixisenatida o insulina glargina, no indican efectos directos nocivos en el embarazo.

Insulina glargina:

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 desenlaces de embarazos) con insulina glargina no indican efectos adversos específicos de insulina

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



glargina en el embarazo ni malformaciones específicas, o toxicidad del feto o neonatal con insulina glargina. Los datos de animales no indican toxicidad reproductiva con insulina glargina.

Lixisenatida:

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Fertilidad:

Los estudios en animales con lixisenatida o insulina glargina no indican efectos negativos directos respecto a la fertilidad.

Lactancia:

Se desconoce si soliqua® se excreta en la leche humana. Debido a la falta de experiencia, soliqua® no se deberá utilizar durante la lactancia.

No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en los recién nacidos/bebés amamantados ya que la insulina glargina, como péptido, se digiere en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Conducción de un vehículo o realización de otras tareas peligrosas:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar se puede deteriorar como resultado de, por ejemplo, la hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como resultado del deterioro visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de importancia especial (p. Ej., conducir un auto u operar maquinaria). Se deberá advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras manejan. Esto es particularmente importante en aquellos en los que el conocimiento reducido o la falta de este sobre los síntomas de alerta de hipoglucemia, o que tengan episodios frecuentes de hipoglucemia. Se deberá tener prudencia al conducir en estas circunstancias.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión PIL_COPEPAC_SOLIQUA 30 - 60_rev_oct2020_clean allegado mediante radicado No. 20201208454
- Información para Prescribir versión PI_COPAC_SOLIQUA_rev_oct_2020 clean allegado mediante radicado No. 20201208454

Nuevas indicaciones:

SOLIQUA® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores SGLT-2

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SOLIQUA® es titulable y se encuentra disponible en dos plumas/lapiceras, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas/lapiceras se basa en el rango de dosis de la pluma/lapicera:

- SOLIQUA® 100 unidades/ml y 50 mcg/ml:
pluma/lapicera de 10 - 40

- 1 unidad de SOLIQUA® contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 mcg de lixisenatida.

- Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de SOLIQUA® (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 mcg de lixisenatida).

- SOLIQUA® 100 unidades/ml y 33 mcg/ml:
pluma/lapicera de 30 – 60

- 1 unidad de SOLIQUA® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 mcg de lixisenatida.

- Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de SOLIQUA® (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que la pluma/lapicera correcta de SOLIQUA®, pluma/lapicera de (10 - 40) o pluma/lapicera de (30 - 60) se indique en la fórmula médica. La dosis diaria máxima de SOLIQUA® es de 60 unidades de SOLIQUA® (60 unidades de insulina glargina y 20mcg de lixisenatida).

SOLIQUA® se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de SOLIQUA® se realice antes de la misma comida diaria, cuando se haya elegido la comida más conveniente. Si se omite la dosis de SOLIQUA®, se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de SOLIQUA® se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma/lapicera se utilice.

El ajuste de la dosis de SOLIQUA® en los pacientes debe hacerse bajo supervisión médica y con la monitorización adecuada de la glucosa.

Inicio de SOLIQUA®

Dosis de inicio de SOLIQUA®

El tratamiento con insulina basal o agonistas del receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) o hipoglucemiantes orales distintos de metformina e inhibidores SGLT-2, se deben suspender antes del inicio del tratamiento con Soliqua.

La dosis de inicio de SOLIQUA® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis de inicio de SOLIQUA®

		Tratamiento previo			
		Pacientes no tratados previamente con insulina (tratamiento con antidiabéticos orales o agonistas del receptor GLP-1)	Insulina glargina (U100)** < 20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 20 a < 30 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 30 a ≤ 60 unidades
Dosis de inicio y pluma/lapicera	SOLIQUA® pluma/lapicera (10 - 40)	10 unidades (10 U Insulina glargina/ 5 mcg Lixisenatida)*	20 unidades (20 U Insulina glargina/ 10 mcg Lixisenatida)*		
	SOLIQUA® pluma/lapicera (30 - 60)			30 unidades (30 U Insulina glargina / 10 mcg Lixisenatida)*	

* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida

** Si se tomó alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Insulina Glargina U300 - Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se tomó se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de SOLIQUA®.
- Para cualquier otra insulina basal en una dosis única al día, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100).

Titulación de la dosis de SOLIQUA®

SOLIQUA® se administrará de acuerdo a las necesidades individuales de insulina del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa plasmática en ayunas.

Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante el inicio y en las siguientes semanas.

- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 10 – 40 de SOLIQUA®, la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 40 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA®.
- Si el paciente usa la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA® la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 60 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice SOLIQUA®.

Administración

La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

Poblaciones Especiales

Niños

La seguridad y la eficacia de SOLIQUA® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.

Ancianos (≥ 65 años de edad)

SOLIQUA® se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Daño hepático

El efecto del daño hepático en la farmacocinética de SOLIQUA® no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida.

En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño hepático.

Daño renal

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño renal.

Advertencias

Uso de SOLIQUA®

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SOLQUA®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar SOLQUA®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Precauciones

Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con SOLQUA®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de SOLQUA® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales
- La lixisenatida y/o la insulina en combinación con una sulfonilurea pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, Soliqua no debe administrarse en combinación con una sulfonilurea.

La dosis de SOLQUA® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Uso en pacientes con gastroparesia grave

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. SOLQUA® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de SOLQUA® en estos pacientes.

Daño renal

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad terminal

Productos medicinales concomitantes

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. SOLQUA® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha.

Deshidratación

Se deberá advertir a los pacientes tratados con SOLQUA® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Formación de anticuerpos

La administración de SOLIQUA® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de SOLIQUA® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

Evitar errores de medicación.

Se debe indicar a los pacientes que siempre deben revisar la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre las dos potencias diferentes de Soliqua y confusiones con otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Para evitar errores de dosificación y una posible sobredosis, ni los pacientes ni los profesionales de la salud deben usar una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada en una jeringa.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio". Este medicamento contiene metacresol, que puede causar reacciones alérgicas.

Nuevas Reacciones Adversas

Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:

Muy comunes $\geq 10\%$; comunes ≥ 1 y $< 10\%$; poco comunes $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raros $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy raros $< 0,01\%$; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).
Insulina glargina y lixisenatida

Resumen del perfil de seguridad

Los estudios clínicos fase 3 de SOLIQUA® incluyeron 834 pacientes tratados con SOLIQUA®. Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con SOLIQUA® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales.

Lista tabulada de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia			
	Muy comunes	Comunes	Poco comunes	No conocida
Infecciones e infestaciones			Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio superior	
Trastornos del sistema inmunológico			Urticaria	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia			
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Cefalea	

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales		Náuseas Diarrea Vómitos	Dispepsia Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Amiloidosis cutánea Lipodistrofia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de la inyección	Fatiga	

Hipoglucemia

Los ataques graves de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden ser de riesgo para la vida. En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, entre mayor y más rápida sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia

	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal		Cambio desde un agonista del receptor GLP-1	
	SOLLIQUA®	Insulina glargina	Lixisenatida	SOLLIQUA®	Insulina glargina	SOLLIQUA®	Insulina glargina
N	469	467	233	365	365	255	256
Hipoglucemia sintomática documentada*							
Pacientes con evento, n (%)	120 (25,6 %)	110 (23,6 %)	15 (6,4 %)	146 (40,0)	155 (42,5)	71 (27,8%)	6 (2,3%)
Eventos por paciente - año, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
Hipoglucemia grave**							
Eventos por paciente - año, n	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01	<0,01	0

** La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L).

** La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el período de tratamiento. En pacientes tratados con SOLLIQUA®, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

Lipodistrofia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

Trastornos del sistema inmune

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con SOLIQUA® en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado de casos de reacción alérgica generalizada, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

Inmunogenicidad

La administración de Soliqua puede desencadenar la formación de anticuerpos anti-insulina glargina y/o antilixisenatida.

La incidencia de formación de anticuerpos anti-insulina glargina fue del 21,0 % y 26,2 %. En aproximadamente el 93% de los pacientes, los anticuerpos anti-insulina glargina mostraron una reactividad cruzada frente a la insulina humana. La incidencia de la formación de anticuerpos antilixisenatida fue del 43 %, aproximadamente. Ni la presencia de anticuerpos anti-insulina glargina ni la de anticuerpos antilixisenatida tuvieron impacto clínicamente relevante en la seguridad y en la eficacia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección

Algunos pacientes con terapia de insulina, incluyendo SOLIQUA®, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron autolimitantes.

Frecuencia cardíaca

Se han notificado casos de aumento de la frecuencia cardíaca con el uso de agonistas del receptor GLP1, así como un aumento transitorio en algunos estudios con lixisenatida. No se ha observado un aumento de la media de la frecuencia cardíaca en ninguno de los estudios en fase 3 con Soliqua.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con SOLIQUA®.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de SOLIQUA®.

Insulina glargina

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de insulina y particularmente de la monitorización estrecha.

Los siguientes son ejemplos de las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante en sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; y antibióticos sulfonamidas.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante en sangre: corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina [adrenalina], salbutamol, y terbutalina); glucagón; isoniazida; derivados de fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (p. ej., anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina y clozapina).

Los bloqueadores beta, clonidina, sales de litio y alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante en sangre de insulina. Pentamidina puede provocar hipoglucemia, que en ocasiones puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de la contrarregulación adrenérgica se pueden reducir o estar ausentes.

Lixisenatida

Lixisenatida es un péptido y no lo metaboliza el citocromo P450. En los estudios in vitro, lixisenatida no afectó la capacidad de las isoenzimas del citocromo P450 ni de los transportadores analizados.

Efecto del vaciamiento gástrico en los medicamentos orales

Lixisenatida retrasa el vaciamiento gástrico que puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Utilice con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos orales con una proporción terapéutica estrecha o que requieran de la monitorización clínica cuidadosa. Si tales medicamentos se administran con alimentos, se debe alertar a los pacientes que los tomen con alguna comida o colación cuando no se administre lixisenatida.

Los medicamentos orales que son particularmente dependientes en concentraciones umbrales para eficacia, tales como antibióticos, se deberán administrar al menos 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de SOLIQUA®.

Las formulaciones gastrorresistentes que contienen sustancias sensibles a la degradación gástrica, deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

Paracetamol (acetaminofén)

Se utilizó como producto medicinal modelo para evaluar el efecto de lixisenatida en el vaciamiento gástrico. Lixisenatida 10 mcg no cambió la exposición total (AUC) de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetaminofén después de la administración de una dosis única de acetaminofén 1000 mg, ya sea antes o después de lixisenatida.

No se observaron efectos en la $C_{máx}$ y $t_{máx}$ de acetaminofén cuando se administró acetaminofén una hora antes de lixisenatida. Cuando se administró 1 a 4 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{máx}$ de acetaminofén disminuyó en 29 % y 31 %, respectivamente, y la mediana de $t_{máx}$ se retrasó en 2,0 y 1,75 horas, respectivamente.

Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de la dosis de acetaminofén, pero, cuando se requiere un inicio de acción rápido por temas de eficacia, debe tenerse en cuenta el retraso de la $t_{máx}$ observado cuando se administra paracetamol entre 1 hora antes y 4 horas después de lixisenatida.

Anticonceptivos orales

Después de la administración de una dosis única de algún producto anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 hora antes u 11 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{máx}$, AUC, $t_{1/2}$ y $t_{máx}$ de etinilestradiol y levonorgestrel no cambiaron. La administración del anticonceptivo oral 1 o 4 horas después de lixisenatida no afectó el AUC ni la $t_{1/2}$ de etinilestradiol y levonorgestrel, mientras que la $C_{máx}$ de etinilestradiol disminuyó en 52 % y 39 %, respectivamente, y la $C_{máx}$ de levonorgestrel disminuyó en 46 % y 20 %, respectivamente, y la mediana de la $t_{máx}$ se retrasó en 1 a 3 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de los anticonceptivos orales. Se recomienda administrar los anticonceptivos orales al menos 1 hora antes o al menos 11 horas después de la administración de SOLIQUA®.

Atorvastatina

Cuando lixisenatida 20 mcg y atorvastatina 40 mg se administraron de forma concomitante en la mañana por 6 días, no se afectó la exposición de atorvastatina, aunque la $C_{máx}$ se disminuyó en 31 % y la $t_{máx}$ se retrasó en 3,25 horas.

No se observó tal incremento para la $t_{máx}$ cuando se administró atorvastatina en la noche y lixisenatida en la mañana, pero el AUC y la $C_{máx}$ de atorvastatina aumentaron en 27 % y 66 %, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere del ajuste de la dosis para atorvastatina cuando se administra de forma concomitante con SOLIQUA®. No obstante, debido al retraso en la $t_{máx}$, se deberá alertar a los pacientes que tomen atorvastatina que tomen atorvastatina al menos 1 hora antes u 11 horas después de la administración de SOLIQUA®.

Warfarina y otros derivados de cumarina

Después de la administración concomitante de warfarina 25 mg con la administración repetida de lixisenatida 20 mcg, no hubo efectos en el AUC ni en la proporción normalizado internacional (INR), aunque la $C_{máx}$ se redujo en 19 % y la $t_{máx}$ se retrasó 7 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis para warfarina cuando se administra con SOLIQUA®; sin embargo, durante el inicio o el final del tratamiento con lixisenatida, se recomienda una monitorización frecuente del INR en pacientes tratados con warfarina y/o derivados de la cumarina.

Digoxina

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y de digoxina 0,25 mg en estado de equilibrio, el AUC de digoxina no fue afectado. La $t_{m\acute{a}x}$ de digoxina se retrasó 1,5 horas y la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en 26 %.

Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de dosis para digoxina cuando se administra de forma concomitante con SOLIQUA®.

Ramipril

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril incrementó en 21 %, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en 63 %. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo (ramiprilat) no fueron afectados. La $t_{m\acute{a}x}$ de ramipril y de ramiprilat se retrasó en aproximadamente 2,5 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de ramipril cuando se administre de forma concomitante con SOLIQUA®.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión PIL_COPEPAC_SOLIQUA 30 - 60_rev_oct2020_clean allegado mediante radicado No. 20201208454**
- **Información para Prescribir versión PI_COPAC_SOLIQUA_rev_oct_2020 clean allegado mediante radicado No. 20201208454**

Nuevas indicaciones:

SOLIQUA® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores SGLT-2

Nueva dosificación / grupo etario:

SOLIQUA® es titulable y se encuentra disponible en dos plumas/lapiceras, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas/lapiceras se basa en el rango de dosis de la pluma/lapicera:

• **SOLIQUA® 100 unidades/ml y 50 mcg/ml:**
Pluma/lapicera de 10 - 40

– **1 unidad de SOLIQUA® contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 mcg de lixisenatida.**

– **Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de SOLIQUA® (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 mcg de lixisenatida).**

• **SOLIQUA® 100 unidades/ml y 33 mcg/ml:**

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pluma/lapicera de 30 – 60

- 1 unidad de SOLIQUA® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 mcg de lixisenatida.
- Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de SOLIQUA® (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que la pluma/lapicera correcta de SOLIQUA®, pluma/lapicera de (10 - 40) o pluma/lapicera de (30 - 60) se indique en la fórmula médica. La dosis diaria máxima de SOLIQUA® es de 60 unidades de SOLIQUA® (60 unidades de insulina glargina y 20mcg de lixisenatida).

SOLIQUA® se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de SOLIQUA® se realice antes de la misma comida diaria, cuando se haya elegido la comida más conveniente. Si se omite la dosis de SOLIQUA®, se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de SOLIQUA® se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma/lapicera se utilice.

El ajuste de la dosis de SOLIQUA® en los pacientes debe hacerse bajo supervisión médica y con la monitorización adecuada de la glucosa.

Inicio de SOLIQUA®:

Dosis de inicio de SOLIQUA®:

El tratamiento con insulina basal o agonistas del receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) o hipoglucemiantes orales distintos de metformina e inhibidores SGLT-2, se deben suspender antes del inicio del tratamiento con Soliqua.

La dosis de inicio de SOLIQUA® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis de inicio de SOLIQUA®

		Tratamiento previo			
		Pacientes no tratados previamente con insulina (tratamiento con antidiabéticos orales o agonistas del receptor GLP-1)	Insulina glargina (U100)** < 20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 20 a < 30 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 30 a ≤ 60 unidades
Dosis de inicio y pluma/lapicera	SOLIQUA® pluma/lapicera (10 - 40)	10 unidades (10 U Insulina glargina/ 5 mcg Lixisenatida)*	20 unidades (20 U Insulina glargina/ 10 mcg Lixisenatida)*		
	SOLIQUA® pluma/lapicera (30 - 60)			30 unidades (30 U Insulina glargina / 10 mcg Lixisenatida)*	

* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida

** Si se tomó alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Insulina Glargina U300 - Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se tomó se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de SOLIQUA®.
- Para cualquier otra insulina basal en una dosis única al día, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100).

Titulación de la dosis de SOLIQUA®:

SOLIQUA® se administrará de acuerdo a las necesidades individuales de insulina del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa plasmática en ayunas.

Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante el inicio y en las siguientes semanas.

- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 10 – 40 de SOLIQUA®, la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 40 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA®.
- Si el paciente usa la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA® la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 60 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice SOLIQUA®.

Administración:

La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

Poblaciones Especiales:

Niños:

La seguridad y la eficacia de SOLIQUA® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.

Ancianos (≥ 65 años de edad):

SOLIQUA® se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Daño hepático:

El efecto del daño hepático en la farmacocinética de SOLIQUA® no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida.

En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño hepático.

Daño renal:

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño renal.

Advertencias:

Uso de SOLIQUA®:

Trazabilidad:

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

Riesgo de pancreatitis:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender SOLIQUA®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar SOLIQUA®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Precauciones:

Hipoglucemia:

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con SOLIQUA®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de SOLIQUA® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales
- La lixisenatida y/o la insulina en combinación con una sulfonilurea pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, Soliqua no debe administrarse en combinación con una sulfonilurea.

La dosis de SOLIQUA® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Uso en pacientes con gastroparesia grave:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. SOLIQUA® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de SOLIQUA® en estos pacientes.

Daño renal:

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad terminal

Productos medicinales concomitantes:

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. SOLIQUA® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha.

Deshidratación:

Se deberá advertir a los pacientes tratados con SOLIQUA® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

Formación de anticuerpos:

La administración de SOLIQUA® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de SOLIQUA® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

Evitar errores de medicación:

Se debe indicar a los pacientes que siempre deben revisar la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre las dos potencias diferentes de Soliqua y confusiones con otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Para evitar errores de dosificación y una posible sobredosis, ni los pacientes ni los profesionales de la salud deben usar una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada en una jeringa.

Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio". Este medicamento contiene metacresol, que puede causar reacciones alérgicas.

Nuevas Reacciones Adversas:

Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:

Muy comunes ≥ 10 %; comunes ≥ 1 y < 10 %; poco comunes $\geq 0,1$ y < 1 %; raros $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy raros $< 0,01$ %; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

Insulina glargina y lixisenatida:

Resumen del perfil de seguridad:

Los estudios clínicos fase 3 de SOLIQUA® incluyeron 834 pacientes tratados con SOLIQUA®. Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con SOLIQUA® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales.

Lista tabulada de reacciones adversas:



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia			
	Muy comunes	Comunes	Poco comunes	No conocida
Infecciones e infestaciones			Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio superior	
Trastornos del sistema inmunológico			Urticaria	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia			
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Cefalea	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Diarrea Vómitos	Dispepsia Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Amiloidosis cutánea Lipodistrofia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de la inyección	Fatiga	

Hipoglucemia:

Los ataques graves de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden ser de riesgo para la vida. En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, entre mayor y más rápida sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal		Cambio desde un agonista del receptor GLP-1	
	SOLIQUA®	Insulina glargina	Lixisenatida	SOLIQUA®	Insulina glargina	SOLIQUA®	Insulina glargina
N	469	467	233	365	365	255	256
Hipoglucemia sintomática documentada*							
Pacientes con evento, n (%)	120 (25,6 %)	110 (23,6 %)	15 (6,4 %)	146 (40,0)	155 (42,5)	71 (27,8%)	6 (2,3%)
Eventos por paciente - año, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
Hipoglucemia grave**							
Eventos por paciente - año, n	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01	<0,01	0

** La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L).

** La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

Trastornos gastrointestinales:

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el periodo de tratamiento. En pacientes tratados con SOLIQUA®, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

Lipodistrofia:

La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

Trastornos del sistema inmune:

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con SOLIQUA® en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado de casos de reacción alérgica generalizada, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

Inmunogenicidad:

La administración de Soliqua puede desencadenar la formación de anticuerpos anti-insulina glargina y/o antilixisenatida.

La incidencia de formación de anticuerpos anti- insulina glargina fue del 21,0 % y 26,2 %. En aproximadamente el 93% de los pacientes, los anticuerpos anti- insulina glargina mostraron una reactividad cruzada frente a la insulina humana. La incidencia

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la formación de anticuerpos antilixisenatida fue del 43 %, aproximadamente. Ni la presencia de anticuerpos anti- insulina glargina ni la de anticuerpos antilixisenatida tuvieron impacto clínicamente relevante en la seguridad y en la eficacia.

Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección:

Algunos pacientes con terapia de insulina, incluyendo SOLIQUA®, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron autolimitantes.

Frecuencia cardiaca:

Se han notificado casos de aumento de la frecuencia cardiaca con el uso de agonistas del receptor GLP1, así como un aumento transitorio en algunos estudios con lixisenatida. No se ha observado un aumento de la media de la frecuencia cardiaca en ninguno de los estudios en fase 3 con Soliqua.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Nuevas Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con SOLIQUA®. Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de SOLIQUA®.

Insulina glargina:

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de insulina y particularmente de la monitorización estrecha.

Los siguientes son ejemplos de las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante en sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; y antibióticos sulfonamidas.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante en sangre: corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina [adrenalina], salbutamol, y terbutalina); glucagón; isoniazida; derivados de fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (p. ej., anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina y clozapina).

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los bloqueadores beta, clonidina, sales de litio y alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante en sangre de insulina. Pentamidina puede provocar hipoglucemia, que en ocasiones puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de la contrarregulación adrenérgica se pueden reducir o estar ausentes.

Lixisenatida:

Lixisenatida es un péptido y no lo metaboliza el citocromo P450. En los estudios in vitro, lixisenatida no afectó la capacidad de las isoenzimas del citocromo P450 ni de los transportadores analizados.

Efecto del vaciamiento gástrico en los medicamentos orales:

Lixisenatida retrasa el vaciamiento gástrico que puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Utilice con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos orales con una proporción terapéutica estrecha o que requieran de la monitorización clínica cuidadosa. Si tales medicamentos se administran con alimentos, se debe alertar a los pacientes que los tomen con alguna comida o colación cuando no se administre lixisenatida.

Los medicamentos orales que son particularmente dependientes en concentraciones umbrales para eficacia, tales como antibióticos, se deberán administrar al menos 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de SOLIQUA®.

Las formulaciones gastrorresistentes que contienen sustancias sensibles a la degradación gástrica, deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

Paracetamol (acetaminofén):

Se utilizó como producto medicinal modelo para evaluar el efecto de lixisenatida en el vaciamiento gástrico. Lixisenatida 10 mcg no cambió la exposición total (AUC) de acetaminofén después de la administración de una dosis única de acetaminofén 1000 mg, ya sea antes o después de lixisenatida.

No se observaron efectos en la $C_{máx}$ y $t_{máx}$ de acetaminofén cuando se administró acetaminofén una hora antes de lixisenatida. Cuando se administró 1 a 4 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{máx}$ de acetaminofén disminuyó en 29 % y 31 %, respectivamente, y la mediana de $t_{máx}$ se retrasó en 2,0 y 1,75 horas, respectivamente.

Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de la dosis de acetaminofén, pero, cuando se requiere un inicio de acción rápido por temas de eficacia, debe tenerse en cuenta el retraso de la $t_{máx}$ observado cuando se administra paracetamol entre 1 hora antes y 4 horas después de lixisenatida.

Anticonceptivos orales:

Después de la administración de una dosis única de algún producto anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 hora antes u 11 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{máx}$, AUC, $t_{1/2}$ y $t_{máx}$ de etinilestradiol y levonorgestrel no cambiaron.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración del anticonceptivo oral 1 o 4 horas después de lixisenatida no afectó el AUC ni la t1/2 de etinilestradiol y levonorgestrel, mientras que la Cmáx de etinilestradiol disminuyó en 52 % y 39 %, respectivamente, y la Cmáx de levonorgestrel disminuyó en 46 % y 20 %, respectivamente, y la mediana de la tmáx se retrasó en 1 a 3 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de los anticonceptivos orales. Se recomienda administrar los anticonceptivos orales al menos 1 hora antes o al menos 11 horas después de la administración de SOLIQUA®.

Atorvastatina:

Cuando lixisenatida 20 mcg y atorvastatina 40 mg se administraron de forma concomitante en la mañana por 6 días, no se afectó la exposición de atorvastatina, aunque la Cmáx se disminuyó en 31 % y la tmáx se retrasó en 3,25 horas.

No se observó tal incremento para la tmáx cuando se administró atorvastatina en la noche y lixisenatida en la mañana, pero el AUC y la Cmáx de atorvastatina aumentaron en 27 % y 66 %, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere del ajuste de la dosis para atorvastatina cuando se administra de forma concomitante con SOLIQUA®. No obstante, debido al retraso en la tmáx, se deberá alertar a los pacientes que tomen atorvastatina que tomen atorvastatina al menos 1 hora antes u 11 horas después de la administración de SOLIQUA®.

Warfarina y otros derivados de cumarina:

Después de la administración concomitante de warfarina 25 mg con la administración repetida de lixisenatida 20 mcg, no hubo efectos en el AUC ni en la proporción normalizado internacional (INR), aunque la Cmáx se redujo en 19 % y la tmáx se retrasó 7 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis para warfarina cuando se administra con SOLIQUA®; sin embargo, durante el inicio o el final del tratamiento con lixisenatida, se recomienda una monitorización frecuente del INR en pacientes tratados con warfarina y/o derivados de la cumarina.

Digoxina:

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y de digoxina 0,25 mg en estado de equilibrio, el AUC de digoxina no fue afectado. La tmáx de digoxina se retrasó 1,5 horas y la Cmáx se redujo en 26 %.

Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de dosis para digoxina cuando se administra de forma concomitante con SOLIQUA®.

Ramipril:

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril incrementó en 21 %, mientras que la Cmáx se redujo en 63 %. El AUC y la Cmáx del metabolito activo (ramiprilat) no fueron afectados. La tmáx de ramipril y de ramiprilat se retrasó en aproximadamente 2,5 horas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de ramipril cuando se administre de forma concomitante con SOLIQUA®.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20191200070 / 20201175992
Fecha : 28/09/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008978 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.5.2, 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 dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto 012020 fecha de revisión septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20201175992
- Información para Prescribir 012020 fecha de revisión septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20201175992

Nueva dosificación / grupo etario:
General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello.

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con Keytruda o primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

Keytruda es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de Keytruda en adultos es:

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

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con Keytruda, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

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

Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de Keytruda.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0- 1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

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

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

En pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto Keytruda como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto Keytruda como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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

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

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de Keytruda en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)



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

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)



	Keytruda 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron Keytruda con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

	Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

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

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Carcinoma de células renales

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

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron Keytruda en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con Keytruda (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.5.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto 012020 fecha de revisión septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20201175992**
- **Información para Prescribir 012020 fecha de revisión septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20201175992**

Nueva dosificación / grupo etario:

General:

Selección de Pacientes:

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello:

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con Keytruda o primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada:

Keytruda es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de Keytruda en adultos es:

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

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

Para los pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con Keytruda, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

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

Modificaciones de la dosis:

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de Keytruda.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0- 1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

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

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

En pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto Keytruda como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto Keytruda como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos:

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos:

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

Insuficiencia Renal:

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática:

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos:

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.



Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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

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

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías:

La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de Keytruda en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis:

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

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis:

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

Nefritis:

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

Otros eventos adversos:

Melanoma:

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas:

Monoterapia:

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)



	Keytruda 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada:

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron Keytruda con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)



Eventos Adversos	Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer:

Monoterapia:

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

Terapia de Combinación:

Cáncer de Cabeza y Cuello:

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

Carcinoma de células renales:

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

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron Keytruda en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con Keytruda (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización:

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Adicionalmente, La Sala solicita al interesado allegar los resultados finales del estudio Keynote-555 una vez estén disponibles.

3.5.2 TWINRIX SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 216963
Radicado : 20201188403
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis de 1 mL contiene:

- 720 Unidades Elisa de Antígeno del virus de la Hepatitis A (CEPA HM175)
- 20 mcg de Antígeno superficial del virus Hepatitis B (AGHBS) obtenido por tecnología del ADNr

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Twinrix está indicado para su utilización en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, no inmunizados, que estén en riesgo de infección tanto de hepatitis A como de hepatitis B.

Contraindicaciones: (Del Registro)

No debe administrarse Twinrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna ni a personas que hayan demostrado previamente señales de hipersensibilidad tras la administración de Twinrix o de las vacunas monovalentes de hepatitis A o hepatitis B

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto GDS09/IPI09 de 26 de septiembre de 2019 allegado mediante Rad. 20201188403
- Información para prescribir GDS09/IPI09 de 26 de septiembre de 2019 allegado mediante Rad. 20201188403

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Se recomienda una dosis de 1,0 ml de Twinrix para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Esquema de vacunación primario

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

El ciclo primario de vacunación habitual con Twinrix consta de tres dosis, la primera de las cuales se administra en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera seis meses después de la primera dosis.

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevé un viaje dentro de un mes o más después de iniciar el ciclo de vacunación, pero se dispone de tiempo insuficiente para permitir que se complete el esquema de vacunación primario de 0, 1 y 6 meses, se puede utilizar un esquema de vacunación de 3 inyecciones intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se administra este esquema, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años

El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix consta de dos dosis, la primera administrada en la fecha elegida y la segunda dosis de seis a doce meses después de la primera dosis. La protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B no se consigue en todos los vacunados hasta después de la segunda dosis, por lo cual es importante la administración de esta segunda dosis para garantizar la protección frente a la infección por hepatitis B.

Deberá respetarse el esquema recomendado. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación debe completarse con la misma vacuna.

Dosis de refuerzo

Actualmente se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, de hasta 20 años después de la vacunación con Twinrix en los adultos y adolescentes, (0, 1 y 6 meses). Se dispone de datos a largo plazo de persistencia de anticuerpos después de la vacunación con Twinrix (0, 6 meses), de hasta 10 años en individuos de 1 a 11 años de edad al momento de la primovacunaación, y de hasta 15 años en individuos de 12 a 15 años de edad al momento de la primovacunaación.

Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-HAV observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el rango de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer las directrices generales para la vacunación de refuerzo.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatitis B

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de refuerzo que debe ser respetada.

En algunos grupos de sujetos o pacientes con riesgo mayor de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos) deben tenerse en cuenta medidas para asegurar un nivel de anticuerpos protectores ≥ 10 UI/l.

Hepatitis A

Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de refuerzo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de refuerzo se basan en asumir que para la protección, se requieren anticuerpos.

En situaciones en que se requiera una dosis de refuerzo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar Twinrix. Como alternativa, a los sujetos vacunados inicialmente con Twinrix se les puede administrar una dosis de refuerzo de cualquiera de las vacunas monovalentes. No se han evaluado la seguridad e inmunogenicidad de Twinrix, administrado como dosis de refuerzo luego de un esquema de vacunación primario de dos dosis.

Método de administración

Twinrix debe inyectarse por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea en adultos, adolescentes y niños, o en la cara anterolateral del muslo en los lactantes.

Puesto que la administración de una inyección intradérmica o intramuscular en el músculo glúteo podría resultar en una respuesta subóptima a la vacuna, debe evitarse el uso de estas vías. De manera excepcional, se puede administrar Twinrix por vía subcutánea a pacientes con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, debido a que puede producirse sangrado tras la administración intramuscular en estos sujetos. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune a la vacuna inferior a la óptima.

Nuevas reacciones adversas:

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con Twinrix, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes: Mayor o igual que 1/10
- Frecuentes: Mayor o igual que 1/100 y < 1/10
- No frecuentes: Mayor o igual que 1/1000 y < 1/100
- Raras: Mayor o igual que 1/10000 y < 1/1000
- Muy raras: < 1/10000

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	No frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	No frecuentes	Mareos
	Raras	Hipoestesia, parestesia
Alteraciones vasculares	Raras	Hipotensión
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito
	Muy raras	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	No frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuentes	Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar
	No frecuentes	Fiebre ($\geq 37,5$ °C)
	Raras	Síndrome gripal, escalofríos
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	
Alteraciones en el sistema inmune	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero	
Alteraciones en el sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones	
Alteraciones vasculares	Vasculitis	
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor	

* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B Twinrix (con un cronograma de 0, 1, 6 meses o de 0, 7, 21 días) como con las de GlaxoSmithKline.

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de Twinrix, no es diferente de la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró Twinrix a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive

Estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de Twinrix en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy frecuentes	Irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	Frecuentes	Fiebre, inflamación en el sitio de inyección
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Muy raras	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia

* Estas reacciones adversas se reportaron durante la farmacovigilancia posterior a la vacuna con Twinrix según el cronograma de 2 dosis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología:

Se recomienda una dosis de 1,0 ml de Twinrix para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Esquema de vacunación primario:

- **Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad:**

El ciclo primario de vacunación habitual con Twinrix consta de tres dosis, la primera de las cuales se administra en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera seis meses después de la primera dosis.

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevé un viaje dentro de un mes o más después de iniciar el ciclo de vacunación, pero se dispone de tiempo insuficiente para permitir que se complete el esquema de vacunación primario de 0, 1 y 6 meses, se puede utilizar un esquema de vacunación de 3 inyecciones

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se administra este esquema, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años:

El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix consta de dos dosis, la primera administrada en la fecha elegida y la segunda dosis de seis a doce meses después de la primera dosis. La protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B no se consigue en todos los vacunados hasta después de la segunda dosis, por lo cual es importante la administración de esta segunda dosis para garantizar la protección frente a la infección por hepatitis B.

Deberá respetarse el esquema recomendado. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación debe completarse con la misma vacuna.

Dosis de refuerzo:

Actualmente se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, de hasta 20 años después de la vacunación con Twinrix en los adultos y adolescentes, (0, 1 y 6 meses).

Se dispone de datos a largo plazo de persistencia de anticuerpos después de la vacunación con Twinrix (0, 6 meses), de hasta 10 años en individuos de 1 a 11 años de edad al momento de la primovacuna, y de hasta 15 años en individuos de 12 a 15 años de edad al momento de la primovacuna.

Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-HAV observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el rango de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer las directrices generales para la vacunación de refuerzo.

Hepatitis B:

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de refuerzo que debe ser respetada.

En algunos grupos de sujetos o pacientes con riesgo mayor de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos) deben tenerse en cuenta medidas para asegurar un nivel de anticuerpos protectores ≥ 10 UI/l.

Hepatitis A:

Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de refuerzo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de refuerzo se basan en asumir que para la protección, se requieren anticuerpos.

En situaciones en que se requiera una dosis de refuerzo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar Twinrix. Como alternativa, a los sujetos vacunados inicialmente con Twinrix se les puede administrar una dosis de refuerzo de cualquiera

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de las vacunas monovalentes. No se han evaluado la seguridad e inmunogenicidad de Twinrix, administrado como dosis de refuerzo luego de un esquema de vacunación primario de dos dosis.

Método de administración

Twinrix debe inyectarse por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea en adultos, adolescentes y niños, o en la cara anterolateral del muslo en los lactantes.

Puesto que la administración de una inyección intradérmica o intramuscular en el músculo glúteo podría resultar en una respuesta subóptima a la vacuna, debe evitarse el uso de estas vías. De manera excepcional, se puede administrar Twinrix por vía subcutánea a pacientes con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, debido a que puede producirse sangrado tras la administración intramuscular en estos sujetos. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune a la vacuna inferior a la óptima.

El uso de esta vacuna se debe basar sobre recomendaciones oficiales.

Nuevas reacciones adversas:

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con Twinrix, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes: Mayor o igual que 1/10

Frecuentes: Mayor o igual que 1/100 y < 1/10

No frecuentes: Mayor o igual que 1/1000 y < 1/100

Raras: Mayor o igual que 1/10000 y < 1/1000

Muy raras: < 1/10000

• Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad:

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	No frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	No frecuentes	Mareos
	Raras	Hipoestesia, parestesia
Alteraciones vasculares	Raras	Hipotensión
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito
	Muy raras	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	No frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuentes	Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar
	No frecuentes	Fiebre ($\geq 37,5$ °C)
	Raras	Síndrome gripal, escalofríos
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	
Alteraciones en el sistema inmune	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero	
Alteraciones en el sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones	
Alteraciones vasculares	Vasculitis	
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor	

* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B Twinrix (con un cronograma de 0, 1, 6 meses o de 0, 7, 21 días) como con las de GlaxoSmithKline.

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de Twinrix, no es diferente de la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró Twinrix a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

• Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de Twinrix en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy frecuentes	Irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	Frecuentes	Fiebre, inflamación en el sitio de inyección
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Muy raras	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia

* Estas reacciones adversas se reportaron durante la farmacovigilancia posterior a la vacuna con Twinrix según el cronograma de 2 dosis.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir en cuanto a la posología.

3.5.3 VIMIZIM® 1mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20077347
 Radicado : 20201192525
 Fecha : 20/10/2020
 Interesado : BioMarin Colombia Ltda.

Composición:
 Cada vial por 5 mL contiene 5 mg de Elosulfasa Alfa (SOLICITUD DE PROTECCION)

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Vimizim está indicado para pacientes que padecen mucopolisacaridosis iv tipo a (mps iva, síndrome de morquio tipo a).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto versión 092020 v3 allegado mediante radicado No. 20201192525

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 092020 v3 allegado mediante radicado No. 20201192525

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con VIMIZIM debe estar supervisado por un profesional en atención médica que cuente con experiencia en el tratamiento de pacientes con MPS IVA u otras enfermedades metabólicas hereditarias. La administración de VIMIZIM debe estar a cargo de un profesional en atención médica adecuadamente capacitado para manejar urgencias médicas. La administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional de la salud, puede ser una opción para los pacientes que toleran bien sus infusiones.

Posología

La posología recomendada es de 2 mg/kg de peso corporal de VIMIZIM una vez por semana. El volumen total de la infusión se debe administrar durante aproximadamente 4 horas. Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos de 30 a 60 minutos antes comenzar con la infusión.

Poblaciones especiales

Ancianos (uso geriátrico)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de VIMIZIM en pacientes mayores de 65 años, y no se puede recomendar una pauta posológica alternativa para estos pacientes. Se desconoce si los pacientes mayores responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Uso pediátrico

La posología para la población pediátrica es la misma que para los adultos

Modo de administración

VIMIZIM debe diluirse con una solución de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección hasta obtener un volumen total de 100 mL o de 250 mL, según el peso del paciente, antes de la infusión (consulte la sección 6.2 Instrucciones para la dilución y la administración). La solución de VIMIZIM para los pacientes que pesen menos de 25 kg no debe diluirse en bolsas de solución salina con un volumen superior a 100 mL.

Si la solución se diluye en 100 mL de solución salina, la tasa de infusión inicial debe ser de 3 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 6 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 6 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 36 mL por hora.

Si la solución se diluye en 250 mL de solución salina, la tasa inicial será de 6 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 12 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 12 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 72 mL por hora.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Volúmenes y tasas de infusión recomendadas*

Peso del paciente (kg)	Volumen de infusión total (mL)	Paso 1 Tasa de infusión inicial 0-15 minutos (mL/h)	Paso 2 15-30 minutos (mL/h)	Paso 3 30-45 minutos (mL/h)	Paso 4 45-60 minutos (mL/h)	Paso 5 60-75 minutos (mL/h)	Paso 6 75-90 minutos (mL/h)	Paso 7 Más de 90 minutos (mL/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

La tasa de infusión puede aumentarse según la tolerancia del paciente.

Para conocer las instrucciones para la dilución del medicamento antes de la administración, consulte la sección 6.2 Manipulación y uso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar de que manera se garantizaría en el contexto del sistema de salud colombiano la segura administración del medicamento, teniendo en cuenta el tiempo y forma de su administración y la alta frecuencia de reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluidos las de tipo anafilaxia, que se presentan en este caso en un porcentaje del más de 7% de los pacientes, que pueden ocurrir independientemente de la duración y curso del tratamiento y cuyo manejo requieren de personal entrenado y equipo adecuado.

3.5.4. STELARA® 45 mg/0.5 mL

Expediente : 20009810
 Radicado : 20201192542
 Fecha : 20/10/2020
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
 Cada frasco ampolla contiene 45 mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

- En pacientes pediátricos de 12 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: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia y en menores de 18 años. Infecciones

? Stelara® es un inmunosupresor selectivo y puede aumentar potencialmente el riesgo de infecciones y de infecciones reactivas latentes.

? En estudios clínicos se han observado infecciones bacteriales, micóticas y virales graves en pacientes que reciben stelara®.

? Stelara® no debe administrarse en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución con el uso de stelara® en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



? Antes de iniciar el tratamiento con stelara®, se debe evaluar a los pacientes en caso de tuberculosis. No se debe administrar stelara® en pacientes con tuberculosis activa. Antes de administrar stelara®, se debe iniciar el tratamiento contra la infección latente de tuberculosis. Asimismo, se debe considerar el tratamiento contra la tuberculosis antes de stelara® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuyo curso de tratamiento adecuado no pueda ser confirmado. Se debe monitorear de cerca de los pacientes que reciben stelara® en caso de signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

? Se debe indicar a los pacientes que, en caso de signos o síntomas que sugieran la presencia de una infección, acudan al médico. Si un paciente presenta una infección seria, se le debe monitorear de cerca y se no se debe administrar stelara® hasta que ceda la infección.

Malignidades reacciones de hipersensibilidad inmunizaciones inmunosupresión poblaciones especiales: uso geriátrico insuficiencia hepática insuficiencia renal. Advertencia: 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.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS 22 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201192542
- Información para prescribir versión CCDS 22 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201192542

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea.

La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Vial
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, vial
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, vial

* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un vial de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg³

Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación (ver sección Instrucciones para el uso, manejo y eliminación).

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 353 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 69 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica), con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios



clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

- Muy común ($\geq 1/10$)
- Común (frecuente) ($\geq 1/100$, $<1/10$)
- Poco común (poco frecuente) ($\geq 1/1000$, $<1/100$)
- Rara ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

Tabla 4: RESUMEN DE LAS REACCIONES ADVERSAS EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento) (ver sección Advertencias y precauciones).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

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

Neoplasias malignas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el periodo controlado con placebo de todos los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas, reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma, y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general (ver sección Advertencias y precauciones).

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa (ver sección anterior Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y/o artritis psoriásica).

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.

Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:

Muy rara: $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica, vasculitis por hipersensibilidad

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión CCDS 22 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201192542**
- **Información para prescribir versión CCDS 22 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201192542**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología - (Adultos):

Psoriasis en placa:

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea.

La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento:

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Artritis psoriásica:

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores):

Psoriasis en placa:

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Vial
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, vial
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, vial

* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un vial de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg³

Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración:**Administración subcutánea:**

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación (ver sección Instrucciones para el uso, manejo y eliminación).

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Ancianos:

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 353 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 69 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica:

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica), con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3	
Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^a
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común (frecuente) ($\geq 1/100, <1/10$)

Poco común (poco frecuente) ($\geq 1/1000, <1/100$)

Rara ($\geq 1/10000, <1/1000$)

Tabla 4: RESUMEN DE LAS REACCIONES ADVERSAS EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones:

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en



11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

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

Neoplasias malignas:

En el periodo controlado con placebo de todos los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas, reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma, y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad:

Administración subcutánea:

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad:

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Sobredosis:**

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis:

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa (ver sección anterior Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y/o artritis psoriásica).

Experiencia posterior a la comercialización:

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.

Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:

Muy rara: $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica, vasculitis por hipersensibilidad

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

3.5.5 OZEMPIC® (1.34 mg/mL)

Expediente : 20125116
Radicado : 20201197049
Fecha : 26/10/2020
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 1,34 mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

Está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Ozempic® no ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Efectos gastrointestinales: el uso de agonistas del receptor de glp-1 se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe considerar al tratar pacientes con función renal alterada ya que las náuseas, vómito y diarrea pueden producir deshidratación y esto podría causar deterioro de la función renal. Pancreatitis aguda: se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de glp-1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de ozempic®; en caso de que se confirme la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con ozempic®. Se debe tener precaución con pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda. Hipoglucemia: los pacientes que reciben ozempic® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con ozempic®. Retinopatía diabética: la mejoría rápida en el control glucémico se ha asociado a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben ser monitoreados de conformidad con las guías clínicas locales.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 6, allegado mediante radicado No. 20201197049
- Información para prescribir versión 6, allegado mediante radicado No. 20201197049

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico.

La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.

Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos (ver sección Datos de eficacia clínica y seguridad).

Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento existente con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se adiciona Ozempic® a un tratamiento existente con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver sección Advertencias y precauciones de uso).

El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Cuando se añade Ozempic a la terapia con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) existente, la dosis actual del inhibidor de SGLT2 puede continuar sin cambios.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad

Género

No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Datos farmacocinéticos). La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida (ver sección Datos farmacocinéticos).

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ozempic® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Método de administración

Ozempic® se administra una vez por semana a cualquier hora del día, con o sin comida. Ozempic® se inyecta por vía subcutánea en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. El lugar de inyección se puede modificar sin la necesidad de ajustar la dosis. Ozempic® no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular. Para mayor información sobre la administración, ver la sección Almacenamiento, manejo y otra información.

El día de administración semanal puede ser cambiado de ser necesario, siempre y cuando entre las dos dosis haya al menos un intervalo de 2 días (>48 horas).

Omisión de dosis

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de que se omita una dosis, ésta se debe administrar lo más pronto posible dentro de los 5 días después de la dosis omitida. De haber transcurrido más de 5 días, se debe omitir la dosis y administrar la siguiente dosis en el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual de una vez por semana.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En 8 estudios fase 3a, 4,792 pacientes recibieron Ozempic® solo o en combinación con otro medicamento hipoglucemiante. La duración del tratamiento osciló entre 30 semanas y 2 años.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 recoge las reacciones adversas identificadas en los estudios fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (detalladas en la sección Datos de eficacia clínica y seguridad). La frecuencia de las reacciones adversas se basa en un conjunto de estudios fase 3a, excluyendo el estudio con criterios de valoración cardiovascular.

Las reacciones a continuación son listadas por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente: ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara: ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); y muy rara: ($< 1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3a

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3a

MedDRA Categoría por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad ^c	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia ^a al administrarse con insulina o sulfonilurea	Hipoglucemia ^a al administrarse con otros ADOs Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo	Disgeusia	
Trastornos oculares		Complicaciones por retinopatía diabética ^b		
Trastornos cardiacos			Frecuencia cardiaca aumentada	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento o Dispepsia Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Eructo Flatulencia	Pancreatitis aguda	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el sitio de inyección	
Exploraciones complementarias		Aumento de lipasas Aumento de amilasas Pérdida de peso		

^aHipoglucemia definida como severa (requiere la asistencia de un tercero) o sintomática en combinación con una glucosa en sangre <3.1 mmol/L.

^bLas complicaciones de retinopatía diabética comprenden: necesidad de fotocoagulación retiniana, necesidad de tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia vítrea e inicio de ceguera por diabetes.

Frecuencia basada en un estudio con criterios de valoración cardiovasculares.

^cTérmino agrupado que abarca también eventos adversos relacionados con hipersensibilidad como erupción cutánea y urticaria

Estudio de 2 años de seguridad y criterios de valoración cardiovasculares

En una población en alto riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en otros estudios fase 3a (detallado en la sección Datos de eficacia clínica y seguridad).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-año). Se observaron pocos episodios severos (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales

Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Pancreatitis aguda

La frecuencia de adjudicación de casos confirmados de pancreatitis aguda informados en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,3 % para semaglutida y del 0,2 % para el comparador, respectivamente. En el estudio de resultados cardiovasculares de 2 años, la frecuencia de casos confirmados por adjudicación de pancreatitis aguda fue del 0,5 % para la semaglutida y del 0,6 % para el placebo (consulte la Sección Precauciones y advertencias).

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %). El incremento en el riesgo absoluto de complicaciones de retinopatía diabética era mayor en el caso de pacientes con antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética documentados, el número de eventos fue similar para Ozempic® y el placebo.

En otros estudios clínicos de hasta 1 año, en los que participaron 4,807 pacientes con diabetes tipo 2, los eventos adversos relacionados con retinopatía diabética se registraron en una proporción similar a la de los sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y medicamentos de comparación (2.0 %).

Suspensión debido a una reacción adversa

La incidencia de discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron gastrointestinales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 6, allegado mediante radicado No. 20201197049**

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 6, allegado mediante radicado No. 20201197049

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología:

La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico.

La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.

Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos.

Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento existente con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.

Cuando se adiciona Ozempic® a un tratamiento existente con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Cuando se añade Ozempic a la terapia con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) existente, la dosis actual del inhibidor de SGLT2 puede continuar sin cambios.

Poblaciones especiales:

Adultos mayores (≥ 65 años):

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad

Género:

No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.

Raza y etnia:

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Niños y adolescentes:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ozempic® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Método de administración:

Ozempic® se administra una vez por semana a cualquier hora del día, con o sin comida.

Ozempic® se inyecta por vía subcutánea en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. El lugar de inyección se puede modificar sin la necesidad de ajustar la dosis. Ozempic® no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular. Para mayor información sobre la administración, ver la sección Almacenamiento, manejo y otra información.

El día de administración semanal puede ser cambiado de ser necesario, siempre y cuando entre las dos dosis haya al menos un intervalo de 2 días (>48 horas).

Omisión de dosis:

En caso de que se omita una dosis, ésta se debe administrar lo más pronto posible dentro de los 5 días después de la dosis omitida. De haber transcurrido más de 5 días, se debe omitir la dosis y administrar la siguiente dosis en el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual de una vez por semana.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En 8 estudios fase 3a, 4,792 pacientes recibieron Ozempic® solo o en combinación con otro medicamento hipoglucemiante. La duración del tratamiento osciló entre 30 semanas y 2 años.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Tabla de reacciones adversas:

La tabla 1 recoge las reacciones adversas identificadas en los estudios fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La frecuencia de las reacciones adversas se basa en un conjunto de estudios fase 3a, excluyendo el estudio con criterios de valoración cardiovascular.

Las reacciones a continuación son listadas por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente: ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara: ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); y muy rara: ($< 1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3a

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3a

MedDRA Categoría por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad ^c	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia ^a al administrarse con insulina o sulfonilurea	Hipoglucemia ^a al administrarse con otros ADOs Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo	Disgeusia	
Trastornos oculares		Complicaciones por retinopatía diabética ^b		
Trastornos cardiacos			Frecuencia cardiaca aumentada	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento o Dispepsia Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Eructo Flatulencia	Pancreatitis aguda	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el sitio de inyección	
Exploraciones complementarias		Aumento de lipasas Aumento de amilasas Pérdida de peso		

^aHipoglucemia definida como severa (requiere la asistencia de un tercero) o sintomática en combinación con una glucosa en sangre <3.1 mmol/L.

^bLas complicaciones de retinopatía diabética comprenden: necesidad de fotocoagulación retiniana, necesidad de tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia vítrea e inicio de ceguera por diabetes.

Frecuencia basada en un estudio con criterios de valoración cardiovasculares.

^cTérmino agrupado que abarca también eventos adversos relacionados con hipersensibilidad como erupción cutánea y urticaria

Estudio de 2 años de seguridad y criterios de valoración cardiovasculares:

En una población en alto riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en otros estudios fase 3^a.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Hipoglucemia:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-año). Se observaron pocos episodios severos (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales:

Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Pancreatitis aguda:

La frecuencia de adjudicación de casos confirmados de pancreatitis aguda informados en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,3 % para semaglutida y del 0,2 % para el comparador, respectivamente. En el estudio de resultados cardiovasculares de 2 años, la frecuencia de casos confirmados por adjudicación de pancreatitis aguda fue del 0,5 % para la semaglutida y del 0,6 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética:

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %). El incremento en el riesgo absoluto de complicaciones de retinopatía diabética era mayor en el caso de pacientes con antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética documentados, el número de eventos fue similar para Ozempic® y el placebo.

En otros estudios clínicos de hasta 1 año, en los que participaron 4,807 pacientes con diabetes tipo 2, los eventos adversos relacionados con retinopatía diabética se registraron en una proporción similar a la de los sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y medicamentos de comparación (2.0 %).

Suspensión debido a una reacción adversa:

La incidencia de discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron gastrointestinales.

3.5.6. REKOVELLE SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20132233
Radicado : 20201202944
Fecha : 03/11/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 33.3 mcg de Folitropina Delta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Estimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que se sometieron a técnicas de reproducción asistida (TRA) tales como fertilización in vitro (FIV) o ciclos de inyecciones intracitoplasmáticas de espermatozoides.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- o Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- o Tumores en el hipotálamo o en la glándula pituitaria
- o Agrandamiento ovárico o quistes ováricos que no han sido originados por el síndrome de ovario poliquístico
- o Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- o Carcinoma de ovario, útero o mama
- o Embarazo y lactancia

Rekovellev no se debe utilizar si no se puede obtener una respuesta eficaz, como en el caso de:

- o Falla ovárica prematura
- o Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- o Tumores fibroides incompatibles con el embarazo

Rekovellev está contraindicado durante el embarazo y la lactancia

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y Advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 01 código PM-3537/2 allegado mediante Rad. 20201202944
- Información para prescribir versión 3.0 código 2019013 allegado mediante Rad. 20201202944
- Instructivo de uso allegado mediante Rad. 20201202944

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

La posología de REKOVELLE está individualizada para cada paciente y el objetivo es obtener una respuesta ovárica que se asocie con un perfil favorable de eficacia/seguridad, esto es, su objetivo es lograr recuperar un número adecuado de ovocitos y reducir las intervenciones para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). REKOVELLE

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se dosifica en microgramos. La pauta de dosificación es específico de REKOVELLE y la dosis en microgramos no se puede aplicar a otras gonadotropinas.

Para el primer ciclo de tratamiento, se determinará la dosis diaria individual de acuerdo a los valores de concentración de hormona antimulleriana (AMH) en sangre de la paciente y su peso corporal. La dosis se ajustará de acuerdo a una determinación reciente de AMH (de los últimos 12 meses) medido por el test diagnóstico de Roche: ELECSYS AMH Plus immunoassay. La dosis diaria individual se mantendrá durante el período de estimulación. Para mujeres con valor de AMH < 15 pmol/l la dosis diaria es de 12 microgramos, independientemente del peso corporal. Para mujeres con valor de AMH mayor o igual que 15 pmol/l la dosis diaria disminuye de 0,19 a 0.10 microgramos/kg según aumente la concentración de AMH (Tabla 1). La dosis se redondeará hasta los 0,33 microgramos más cercanos para coincidir con la escala de dosis de la pluma de inyección. La dosis diaria máxima para el primer ciclo de tratamiento es 12 microgramos.

Tabla 1 Pauta de dosis

AMH (pmol/l)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥ 40
Dosis diaria fijada de REKOVELLE	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
	mcg				mcg/Kg						

El tratamiento con REKOVELLE debe iniciarse 2 ó 3 días después de que empiece el sangrado menstrual, y continuar hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (mayor o igual que 3 folículos mayor o igual que 17 mm), lo que de media se produce en el día nueve de tratamiento (varía de 5 a 20 días). Se administrará una sola inyección de 250 microgramos de gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) o 5.000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final. En pacientes con un desarrollo folicular excesivo (de mayor o igual que 25 folículos mayor o igual que 12 mm), el tratamiento con REKOVELLE se debe abandonar y no debe realizarse la maduración folicular final con hCG.

Para ciclos de tratamiento sucesivos, la dosis diaria de REKOVELLE debe mantenerse o modificarse según la respuesta ovárica de la paciente en el ciclo previo. Si la paciente tuvo una respuesta ovárica adecuada en el primer ciclo sin desarrollar SHO, se debe usar la misma dosis diaria. En el caso de hiporrespuesta ovárica en el ciclo previo, la dosis diaria debe aumentarse de un 25% a un 50% en el siguiente ciclo, dependiendo del grado de respuesta observada. En caso de hiperrespuesta ovárica en el ciclo previo, la dosis diaria en los ciclos siguientes debe disminuirse de un 20% a un 33%, dependiendo de la magnitud de la respuesta observada.

En pacientes que hayan desarrollado SHO o estuvieron en riesgo de desarrollarla en un ciclo previo, la dosis diaria para el ciclo siguiente será un 33% más baja que la dosis usada en el ciclo que se produjo el SHO o el riesgo de SHO. La dosis máxima diaria es de 24 microgramos.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

La seguridad, eficacia y farmacocinética de REKOVELLE en pacientes con insuficiencia renal o hepática no se han estudiado específicamente en los ensayos clínicos. A pesar de que los datos son limitados, no indican la necesidad de una pauta de dosis diferente en este grupo de pacientes.

Pacientes con síndrome de ovario poliquístico con desórdenes anovulatorios

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y desórdenes anovulatorios. Pacientes con ovarios poliquísticos con ovulación han sido incluidas en los ensayos clínicos.

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

REKOVELLE no tiene uso relevante en este grupo de población. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de REKOVELLE en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

REKOVELLE no está indicado para su uso en población pediátrica.

Forma de administración

REKOVELLE está destinado a la administración subcutánea, preferiblemente en la pared abdominal. La primera inyección se debe realizar bajo supervisión médica directa. Se debe enseñar a los pacientes sobre cómo usar la pluma de REKOVELLE y cómo realizar las inyecciones. La autoadministración solo se debe llevar a cabo en pacientes motivados, adecuadamente entrenados y con acceso a recomendación de un experto.

Para las instrucciones de administración con la pluma prellenada, ver las "Instrucciones de Uso"

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

- Tumores en el área hipotálamo-hipofisaria
- Quistes ováricos o aumento de los ovarios no provocados por el síndrome del ovario poliquístico
- Hemorragia ginecológica de causa desconocida
- Tumor en los ovarios, útero o mamas

En las siguientes situaciones, el resultado del tratamiento raramente es favorable, y por lo tanto REKOVELLE no debe administrarse:

- Fallo ovárico primario
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo

Nuevas precauciones y advertencias:

REKOVELLE contiene una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas de moderadas a graves, y sólo debe utilizarse bajo la supervisión de médicos especialistas en problemas de infertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere un cierto tiempo de dedicación a los médicos y profesionales de la salud, al igual que la disponibilidad de equipos de monitorización apropiados. En mujeres, el uso seguro y eficaz de REKOVELLE requiere la monitorización de la respuesta ovárica con ecografía, solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico, regularmente. La dosis de REKOVELLE está individualizada para cada paciente con el fin de obtener una respuesta ovárica con un perfil de seguridad/eficacia favorable. Puede existir un grado de variabilidad entre pacientes en la respuesta a la administración de FSH, con una respuesta pobre a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe valorar la infertilidad de las parejas, así como las posibles contraindicaciones para el embarazo. En particular, en las pacientes debe

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



descartarse el hipotiroidismo y la hiperprolactinemia, y dar el tratamiento específico apropiado.

No se recomienda la utilización de los resultados obtenidos con otro ensayo diferente de ELECSYS AMH Plus inmunoassay de Roche para la determinación de la dosis de REKOVELLE, ya que actualmente no existe estandarización de los ensayos de AMH disponibles.

Las pacientes en tratamiento de estimulación del crecimiento folicular pueden presentar un agrandamiento de los ovarios o desarrollar SHO. La adherencia a la posología y pautas de administración de REKOVELLE, así como la monitorización adecuada del tratamiento, minimizará la incidencia de dichos eventos.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

Se espera un cierto grado de agrandamiento ovárico con la estimulación ovárica controlada. Se observa de forma más común en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y normalmente remite cuando se retira el tratamiento. A diferencia del agrandamiento ovárico sin complicaciones, el SHO es un síndrome que puede manifestarse en grados crecientes de gravedad. Comprende un marcado agrandamiento ovárico, altos niveles séricos de esteroides sexuales y un incremento en la permeabilidad vascular, el cual puede conllevar una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y más raramente en la pericárdica.

Es importante enfatizar el valor de la monitorización rigurosa y frecuente del desarrollo folicular con la finalidad de reducir el SHO. Se puede observar la sintomatología siguiente en casos graves de SHO: dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento extenso del ovario, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. La exploración clínica puede revelarnos hipovolemia, hemoconcentración, trastornos hidroelectrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrame pleural, hidrotórax o distress respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse produciendo torsión ovárica o episodios tromboembólicos tales como embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio.

La respuesta excesiva del ovario al tratamiento con gonadotropinas puede dar lugar a veces a un SHO cuando se administre hCG para provocar la maduración folicular final. Además, el síndrome puede ser más grave y prolongado si se produce embarazo. Por lo tanto, en casos de hiperestimulación ovárica no controlada es prudente interrumpir la administración de hCG y advertir a la paciente que debe utilizar algún método barrera o no tener relaciones sexuales durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (desde las 24 primeras horas a varios días) para llegar a instaurarse como un cuadro médico serio. Ocurre más a menudo cuando el tratamiento hormonal ha sido interrumpido. Además, como consecuencia de los cambios hormonales durante el embarazo, puede producirse un desarrollo tardío del SHO. Debido al riesgo de desarrollar SHO debe hacerse un seguimiento de las pacientes durante al menos dos semanas tras desencadenar la maduración folicular final.

Procesos tromboembólicos

Las mujeres con procesos tromboembólicos recientes o en curso o con factores de riesgo conocidos de enfermedad tromboembólica tales como antecedentes personales o familiares, obesidad grave (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, pueden tener un mayor riesgo de efectos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. El tratamiento con gonadotropinas puede incrementar el

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo de exacerbación o de ocurrencia de estos procesos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas necesitan ser evaluados frente a los riesgos. Debe tenerse en cuenta, que el embarazo por sí mismo también conlleva un incremento de riesgo de los procesos tromboembólicos.

Torsión ovárica

La ocurrencia de la torsión ovárica ha sido notificada en ciclos de TRA. Puede estar asociada con otros factores de riesgo tales como SHO, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica, quiste ovárico anterior o actual y ovarios poliquísticos. El daño sobre el ovario debido a la disminución en la llegada de sangre, puede limitarse con el diagnóstico temprano y la detorsión inmediata.

Embarazo múltiple

El embarazo múltiple conlleva un incremento en el riesgo de acontecimientos adversos maternos y perinatales. En pacientes sometidas a TRA el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones transferidos, su calidad y la edad de la paciente, aunque los embarazos gemelares raramente se desarrollan con la transferencia de un solo embrión. Se debe advertir a la paciente del riesgo de gestación múltiple antes de empezar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida de embarazo por aborto es más alta en pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada para TRA que tras una concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo se consigue espontáneamente como con tratamientos de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico después de someterse a TRA se ha descrito en mayor número en este grupo que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han notificado neoplasias de los ovarios o de otras zonas del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han sido sometidas a tratamientos de infertilidad con diferentes pautas terapéuticas. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente más alta que después de la concepción espontánea. Se piensa que esto puede ser debido a diferencias en las características parentales (edad materna, características del semen, etc.) y también a los embarazos múltiples.

Otras condiciones médicas

Las condiciones médicas que contraindican el embarazo deben evaluarse también antes de empezar el tratamiento con REKOVELLE.

Insuficiencia renal y hepática

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



REKOVELLE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada/grave.

Contenido en Sodio

REKOVELLE contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en el tratamiento con REKOVELLE son dolor de cabeza, molestia pélvica, SHO, dolor pélvico, náuseas, dolor en los anejos uterinos y fatiga. La frecuencia de estos efectos adversos puede disminuir en ciclos repetidos, ya que esto se ha observado durante los ensayos clínicos.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que aparece a continuación (Tabla 2) muestra las reacciones adversas en pacientes tratadas con REKOVELLE en los ensayos clínicos pivotaes de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia, como sigue; frecuentes (1/100 a <1/10) y poco frecuentes (1/1,000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas en los ensayos clínicos Pivotaes

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100)
Trastornos psiquiátricos		Cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia Mareo
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea Vómitos Estreñimiento Molestia abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	SHO Dolor pélvico Dolor en los anejos uterinos Molestia pélvica	Hemorragia vaginal Dolor mamario Sensibilidad mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SHO es un riesgo intrínseco de la estimulación ovárica. Los síntomas gastrointestinales conocidos relacionados con el SHO incluyen dolor abdominal, molestia y distensión, náuseas, vómitos y diarrea. La torsión ovárica y los procesos tromboembólicos son complicaciones raras del tratamiento de estimulación ovárica.

La inmunogenicidad en relación con el desarrollo de anticuerpos anti-FSH es un riesgo potencial de la terapia con gonadotropinas.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción de otros medicamentos con REKOVELLE. No se han notificado interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos, ni se esperan, durante la terapia con REKOVELLE.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y Advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 01 código PM-3537/2 allegado mediante Rad. 20201202944**
- **Información para prescribir versión 3.0 código 2019013 allegado mediante Rad. 20201202944**
- **Instructivo de uso allegado mediante Rad. 20201202944**

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología:

La posología de REKOVELLE está individualizada para cada paciente y el objetivo es obtener una respuesta ovárica que se asocie con un perfil favorable de eficacia/seguridad, esto es, su objetivo es lograr recuperar un número adecuado de ovocitos y reducir las intervenciones para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). REKOVELLE se dosifica en microgramos. La pauta de dosificación es específica de REKOVELLE y la dosis en microgramos no se puede aplicar a otras gonadotropinas.

Para el primer ciclo de tratamiento, se determinará la dosis diaria individual de acuerdo a los valores de concentración de hormona antimulleriana (AMH) en sangre de la paciente y su peso corporal. La dosis se ajustará de acuerdo a una

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



determinación reciente de AMH (de los últimos 12 meses) medido por el test diagnóstico de Roche: ELECSYS AMH Plus immunoassay. La dosis diaria individual se mantendrá durante el período de estimulación. Para mujeres con valor de AMH < 15 pmol/l la dosis diaria es de 12 microgramos, independientemente del peso corporal. Para mujeres con valor de AMH mayor o igual que 15 pmol/l la dosis diaria disminuye de 0,19 a 0,10 microgramos/kg según aumente la concentración de AMH (Tabla 1). La dosis se redondeará hasta los 0,33 microgramos más cercanos para coincidir con la escala de dosis de la pluma de inyección. La dosis diaria máxima para el primer ciclo de tratamiento es 12 microgramos.

Tabla 1 Pauta de dosis

AMH (pmol/l)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥ 40	
Dosis diaria fijada de REKOVELLE	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10	
	mcg				mcg/Kg							

El tratamiento con REKOVELLE debe iniciarse 2 ó 3 días después de que empiece el sangrado menstrual, y continuar hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (mayor o igual que 3 folículos mayor o igual que 17 mm), lo que de media se produce en el día nueve de tratamiento (varía de 5 a 20 días). Se administrará una sola inyección de 250 microgramos de gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) o 5.000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final. En pacientes con un desarrollo folicular excesivo (de mayor o igual que 25 folículos mayor o igual que 12 mm), el tratamiento con REKOVELLE se debe abandonar y no debe realizarse la maduración folicular final con hCG.

Para ciclos de tratamiento sucesivos, la dosis diaria de REKOVELLE debe mantenerse o modificarse según la respuesta ovárica de la paciente en el ciclo previo. Si la paciente tuvo una respuesta ovárica adecuada en el primer ciclo sin desarrollar SHO, se debe usar la misma dosis diaria. En el caso de hiporrespuesta ovárica en el ciclo previo, la dosis diaria debe aumentarse de un 25% a un 50% en el siguiente ciclo, dependiendo del grado de respuesta observada. En caso de hiperrespuesta ovárica en el ciclo previo, la dosis diaria en los ciclos siguientes debe disminuirse de un 20% a un 33%, dependiendo de la magnitud de la respuesta observada.

En pacientes que hayan desarrollado SHO o estuvieron en riesgo de desarrollarla en un ciclo previo, la dosis diaria para el ciclo siguiente será un 33% más baja que la dosis usada en el ciclo que se produjo el SHO o el riesgo de SHO. La dosis máxima diaria es de 24 microgramos.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática:

La seguridad, eficacia y farmacocinética de REKOVELLE en pacientes con insuficiencia renal o hepática no se han estudiado específicamente en los ensayos clínicos. A pesar de que los datos son limitados, no indican la necesidad de una pauta de dosis diferente en este grupo de pacientes.

Pacientes con síndrome de ovario poliquístico con desórdenes anovulatorios:

No se ha estudiado a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y desórdenes anovulatorios. Pacientes con ovarios poliquísticos con ovulación han sido incluidas en los ensayos clínicos.

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años):

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



REKOVELLE no tiene uso relevante en este grupo de población. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de REKOVELLE en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica:

REKOVELLE no está indicado para su uso en población pediátrica.

Forma de administración:

REKOVELLE está destinado a la administración subcutánea, preferiblemente en la pared abdominal. La primera inyección se debe realizar bajo supervisión médica directa. Se debe enseñar a los pacientes sobre cómo usar la pluma de REKOVELLE y cómo realizar las inyecciones. La autoadministración solo se debe llevar a cabo en pacientes motivados, adecuadamente entrenados y con acceso a recomendación de un experto.

Para las instrucciones de administración con la pluma prellenada, ver las “Instrucciones de Uso”.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

- Tumores en el área hipotálamo-hipofisaria
- Quistes ováricos o aumento de los ovarios no provocados por el síndrome del ovario poliquístico
- Hemorragia ginecológica de causa desconocida
- Tumor en los ovarios, útero o mamas

En las siguientes situaciones, el resultado del tratamiento raramente es favorable, y por lo tanto REKOVELLE no debe administrarse:

- Fallo ovárico primario
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo

Nuevas precauciones y advertencias:

REKOVELLE contiene una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas de moderadas a graves, y sólo debe utilizarse bajo la supervisión de médicos especialistas en problemas de infertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere un cierto tiempo de dedicación a los médicos y profesionales de la salud, al igual que la disponibilidad de equipos de monitorización apropiados. En mujeres, el uso seguro y eficaz de REKOVELLE requiere la monitorización de la respuesta ovárica con ecografía, solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico, regularmente. La dosis de REKOVELLE está individualizada para cada paciente con el fin de obtener una respuesta ovárica con un perfil de seguridad/eficacia favorable. Puede existir un grado de variabilidad entre pacientes en la respuesta a la administración de FSH, con una respuesta pobre a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe valorar la infertilidad de las parejas, así como las posibles contraindicaciones para el embarazo. En particular, en las

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes debe descartarse el hipotiroidismo y la hiperprolactinemia, y dar el tratamiento específico apropiado.

No se recomienda la utilización de los resultados obtenidos con otro ensayo diferente de ELECSYS AMH Plus inmunoassay de Roche para la determinación de la dosis de REKOVELLE, ya que actualmente no existe estandarización de los ensayos de AMH disponibles.

Las pacientes en tratamiento de estimulación del crecimiento folicular pueden presentar un agrandamiento de los ovarios o desarrollar SHO. La adherencia a la posología y pautas de administración de REKOVELLE, así como la monitorización adecuada del tratamiento, minimizará la incidencia de dichos eventos.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO):

Se espera un cierto grado de agrandamiento ovárico con la estimulación ovárica controlada. Se observa de forma más común en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y normalmente remite cuando se retira el tratamiento. A diferencia del agrandamiento ovárico sin complicaciones, el SHO es un síndrome que puede manifestarse en grados crecientes de gravedad. Comprende un marcado agrandamiento ovárico, altos niveles séricos de esteroides sexuales y un incremento en la permeabilidad vascular, el cual puede conllevar una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y más raramente en la pericárdica.

Es importante enfatizar el valor de la monitorización rigurosa y frecuente del desarrollo folicular con la finalidad de reducir el SHO. Se puede observar la sintomatología siguiente en casos graves de SHO: dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento extenso del ovario, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. La exploración clínica puede revelarnos hipovolemia, hemoconcentración, trastornos hidroelectrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrame pleural, hidrotórax o distress respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse produciendo torsión ovárica o episodios tromboembólicos tales como embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio.

La respuesta excesiva del ovario al tratamiento con gonadotropinas puede dar lugar a veces a un SHO cuando se administre hCG para provocar la maduración folicular final. Además, el síndrome puede ser más grave y prolongado si se produce embarazo. Por lo tanto, en casos de hiperestimulación ovárica no controlada es prudente interrumpir la administración de hCG y advertir a la paciente que debe utilizar algún método barrera o no tener relaciones sexuales durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (desde las 24 primeras horas a varios días) para llegar a instaurarse como un cuadro médico serio.

Ocurre más a menudo cuando el tratamiento hormonal ha sido interrumpido. Además, como consecuencia de los cambios hormonales durante el embarazo, puede producirse un desarrollo tardío del SHO. Debido al riesgo de desarrollar SHO debe hacerse un seguimiento de las pacientes durante al menos dos semanas tras desencadenar la maduración folicular final.

Procesos tromboembólicos:

Las mujeres con procesos tromboembólicos recientes o en curso o con factores de riesgo conocidos de enfermedad tromboembólica tales como antecedentes personales o familiares, obesidad grave (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) o

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trombofilia, pueden tener un mayor riesgo de efectos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. El tratamiento con gonadotropinas puede incrementar el riesgo de exacerbación o de ocurrencia de estos procesos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas necesitan ser evaluados frente a los riesgos. Debe tenerse en cuenta, que el embarazo por sí mismo también conlleva un incremento de riesgo de los procesos tromboembólicos.

Torsión ovárica:

La ocurrencia de la torsión ovárica ha sido notificada en ciclos de TRA. Puede estar asociada con otros factores de riesgo tales como SHO, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica, quiste ovárico anterior o actual y ovarios poliquísticos. El daño sobre el ovario debido a la disminución en la llegada de sangre, puede limitarse con el diagnóstico temprano y la detorsión inmediata.

Embarazo múltiple:

El embarazo múltiple conlleva un incremento en el riesgo de acontecimientos adversos maternos y perinatales. En pacientes sometidas a TRA el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones transferidos, su calidad y la edad de la paciente, aunque los embarazos gemelares raramente se desarrollan con la transferencia de un solo embrión. Se debe advertir a la paciente del riesgo de gestación múltiple antes de empezar el tratamiento.

Pérdida del embarazo:

La incidencia de pérdida de embarazo por aborto es más alta en pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada para TRA que tras una concepción natural.

Embarazo ectópico:

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubéutica tienen riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo se consigue espontáneamente como con tratamientos de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico después de someterse a TRA se ha descrito en mayor número en este grupo que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor:

Se han notificado neoplasias de los ovarios o de otras zonas del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han sido sometidas a tratamientos de infertilidad con diferentes pautas terapéuticas. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas:

La prevalencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente más alta que después de la concepción espontánea. Se piensa que esto puede ser debido a diferencias en las características parentales (edad materna, características del semen, etc.) y también a los embarazos múltiples.

Otras condiciones médicas:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las condiciones médicas que contraindican el embarazo deben evaluarse también antes de empezar el tratamiento con REKOVELLE.

Insuficiencia renal y hepática:

REKOVELLE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada/grave.

Contenido en Sodio:

REKOVELLE contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en el tratamiento con REKOVELLE son dolor de cabeza, molestia pélvica, SHO, dolor pélvico, náuseas, dolor en los anejos uterinos y fatiga. La frecuencia de estos efectos adversos puede disminuir en ciclos repetidos, ya que esto se ha observado durante los ensayos clínicos.

Tabla de reacciones adversas:

La tabla que aparece a continuación (Tabla 2) muestra las reacciones adversas en pacientes tratadas con REKOVELLE en los ensayos clínicos pivotaes de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia, como sigue; frecuentes (1/100 a <1/10) y poco frecuentes (1/1,000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas en los ensayos clínicos Pivotaes

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100)
Trastornos psiquiátricos		Cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia Mareo
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea Vómitos Estreñimiento Molestia abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	SHO Dolor pélvico Dolor en los anejos uterinos Molestia pélvica	Hemorragia vaginal Dolor mamario Sensibilidad mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

SHO es un riesgo intrínseco de la estimulación ovárica. Los síntomas gastrointestinales conocidos relacionados con el SHO incluyen dolor abdominal, molestia y distensión, náuseas, vómitos y diarrea. La torsión ovárica y los procesos tromboembólicos son complicaciones raras del tratamiento de estimulación ovárica.

La inmunogenicidad en relación con el desarrollo de anticuerpos anti-FSH es un riesgo potencial de la terapia con gonadotropinas.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

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

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción de otros medicamentos con REKOVELLE. No se han notificado interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos, ni se esperan, durante la terapia con REKOVELLE.

3.5.7. DARZALEX® 20 mg/mL

Expediente : 20101895
 Radicado : 20201199679
 Fecha : 28/10/2020

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

- En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nueva contraindicación

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones

Darzalextm puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron rris en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con darzalextm.

La mayoría de las rris ocurrieron en la primera infusión y fueron de grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una rri en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión. Mediar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de rris antes del tratamiento con darzalextm. Interrumpir la infusión de darzalextm por las rris de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o rri que pone en riesgo la vida (grado 4), discontinuar permanentemente la administración de darzalextm e instituir el cuidado de emergencia. Para reducir el riesgo de las rris retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de darzalextm. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren.

Neutropenia/trombocitopenia

Darzalextm puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia. Monitorear el recuento de células sanguíneas completas periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de darzalextm para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de darzalextm. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de coombs indirecta)

Daratumumab se une a cd38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de coombs indirecta. La prueba de coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de abo y el tipo de rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con darzalextm se debe tipificar y cribar a los pacientes.

En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles abo/rhd sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis b (vhb)

La reactivación del virus de la hepatitis b (vhb), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con darzalextm. El tamizaje del vhb debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con darzalextm.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del vhb, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del vhb durante el tratamiento con darzalextm y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con darzalextm. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del vhb mientras están recibiendo darzalextm, suspender el tratamiento con darzalextm y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con darzalextm en pacientes cuya reactivación del vhb esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del vhb.

Embarazo, lactancia, efectos sobre la capacidad para conducir

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de darzalextm durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales de la igg1 son conocidos por cruzar la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe usarse darzalextm durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con darzalextm.

Lactancia

Se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. No existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

El igg materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. Debido a que los riesgos de darzalextm para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con darzalextm, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Darzalextm tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS 14 JULIO 2020 allegado mediante radicado No. 20201199679
- Información para prescribir Versión CCDS 14 JULIO 2020 allegado mediante radicado No. 20201199679

Nueva dosificación / grupo etario:

Vía intravenosa

DARZALEXTM debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión (ver sección *Medicamentos concomitantes recomendados* a continuación).

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX™.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX™, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica. Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX™, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de DARZALEX™:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX™. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como premedicación en los días de infusión de DARZALEX™.

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX™ y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEX™ cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEX™ (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de DARZALEX™.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DARZALEX™, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión.

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la efectividad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

No se consideran necesarios ajustes en las dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

DARZALEX™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX™ (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX™.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX™ y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX™ como se describe a continuación.

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).
- Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEX™ de manera permanente cuando se presente por tercera

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

- Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX™.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEX™ puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRI en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con DARZALEX™.

La mayoría de las RRI ocurrieron en la primera infusión y fueron de Grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión (ver sección Reacciones adversas). Mediar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX™. Interrumpir la infusión de DARZALEX™ por las RRI de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (Grado 4), discontinuar permanentemente la administración de DARZALEX™ e instituir el cuidado de emergencia apropiado (ver sección Dosificación y administración).

Para reducir el riesgo de las RRI retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de DARZALEX™. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren (ver sección Dosificación y administración).

Neutropenia/Trombocitopenia

DARZALEX™ puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base (ver sección Reacciones adversas).

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX™ para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEXTM se debe tipificar y cribar a los pacientes.

En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección Interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con DARZALEXTM. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEXTM.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEXTM y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEXTM. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEXTM, suspender el tratamiento con DARZALEXTM y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEXTM en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron DARZALEX™ en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX™ como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DRd (N=364)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	57	7	0
Estreñimiento	41	1	<1
Náusea	32	1	0
Vómito	17	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	41	2	0
Fatiga	40	8	0
Dolor de espalda	34	3	<1
Astenia	32	4	0
Pirexia	23	2	0
Escalofríos	13	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0
Neumonía ^e	26	14	1
Infección del tracto urinario	18	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	22	1	0
Hiper glucemia	14	6	1
Hipocalcemia	14	1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Espasmos musculares	29	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0
Dolor de cabeza	19	1	0
Parestesia	16	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea ^f	32	3	<1
Tos ^g	30	<1	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^h	13	6	<1

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<u>Reacciones adversas</u>			
<u>Reacciones de infusión^a</u>	0	0	0
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
<u>Diarrea</u>	46	4	0
<u>Estreñimiento</u>	36	<1	0
<u>Náusea</u>	23	1	0
<u>Vómito</u>	12	<1	0
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>			
<u>Edema periférico^b</u>	33	1	0
<u>Fatiga</u>	28	4	0
<u>Dolor de espalda</u>	26	3	<1
<u>Astenia</u>	25	3	<1
<u>Pirexia</u>	18	2	0
<u>Escalofríos</u>	2	0	0
<u>Infecciones e infestaciones</u>			
<u>Infección del tracto respiratorio superior^c</u>	36	2	<1
<u>Bronquitis^d</u>	21	1	0
<u>Neumonía^e</u>	14	7	1
<u>Infección del tracto urinario</u>	10	2	0
<u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u>			
<u>Disminución del apetito</u>	15	<1	<1
<u>Hiperglucemia</u>	8	3	1
<u>Hipocalcemia</u>	9	1	1
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>			
<u>Espasmos musculares</u>	22	1	0
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>			
<u>Neuropatía sensorial periférica</u>	15	0	0
<u>Dolor de cabeza</u>	11	0	0
<u>Parestesia</u>	8	0	0
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			
<u>Disnea^f</u>	20	1	0
<u>Tos^g</u>	18	0	0
<u>Trastornos vasculares</u>			
<u>Hipertensión^h</u>	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones a la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis*

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



jirovecii, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis del laboratorio hematológico fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0
Trombocitopenia	67	6	3
Leucopenia	90	30	5
Neutropenia	91	39	17
Linfopenia	84	41	11

	Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	57	24	0
Trombocitopenia	58	7	4
Leucopenia	82	20	4
Neutropenia	77	28	11
Linfopenia	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos	D-VMP (N=346)
-------------------------------------	---------------



Reacciones adversas	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	21	1	< 1
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0
Neumonía ^b	16	12	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	16	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^b	10	4	< 1

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	14	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	28	3	0
Neumonía ^b	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	8	< 1	0
Disnea ^b	5	1	0
Edema pulmonar ^b	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^b	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0
Trombocitopenia	88	27	11
Neutropenia	86	34	10
Linfopenia	85	46	12

	VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	50	21	0
Trombocitopenia	88	26	16
Neutropenia	87	32	11
Linfopenia	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006. La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DVTd (N=536)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	35	3	< 1

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
<u>Náusea</u>	<u>30</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
<u>Vómitos</u>	<u>16</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>			
<u>Pirexia</u>	<u>26</u>	<u>2</u>	<u>< 1</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>			
<u>Infección del tracto respiratorio superior^b</u>	<u>27</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Bronquitis^c</u>	<u>20</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			
<u>Tos^d</u>	<u>17</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>			
<u>Hipertensión</u>	<u>10</u>	<u>4</u>	<u>0</u>

<u>Sistema de clasificación de órganos</u> <u>Reacciones adversas</u>	<u>VTd (N=538)</u>		
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 (%)</u>	<u>Grado 4 (%)</u>
<u>Reacciones de la infusión^a</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
<u>Náusea</u>	<u>24</u>	<u>2</u>	<u>< 1</u>
<u>Vómitos</u>	<u>10</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>			
<u>Pirexia</u>	<u>21</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>			
<u>Infección del tracto respiratorio superior^b</u>	<u>17</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Bronquitis^c</u>	<u>13</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			
<u>Tos^d</u>	<u>9</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>			
<u>Hipertensión</u>	<u>5</u>	<u>2</u>	<u>0</u>

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
<u>Anemia</u>	<u>36</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
<u>Trombocitopenia</u>	<u>81</u>	<u>9</u>	<u>5</u>
<u>Leucopenia</u>	<u>82</u>	<u>14</u>	<u>10</u>
<u>Neutropenia</u>	<u>63</u>	<u>19</u>	<u>14</u>
<u>Linfopenia</u>	<u>95</u>	<u>44</u>	<u>15</u>

	VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
<u>Anemia</u>	<u>35</u>	<u>5</u>	<u>0</u>
<u>Trombocitopenia</u>	<u>58</u>	<u>8</u>	<u>3</u>
<u>Leucopenia</u>	<u>57</u>	<u>6</u>	<u>9</u>
<u>Neutropenia</u>	<u>41</u>	<u>10</u>	<u>9</u>
<u>Linfopenia</u>	<u>91</u>	<u>37</u>	<u>10</u>

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	43	5	0
Náusea	24	1	0
Vómito	17	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	35	6	< 1
Pirexia	20	2	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	7	3	0
Neumonía ^b	19	10	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	13	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	30	0	0
Disnea	21	3	< 1

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	0	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	25	3	0
Náusea	14	0	0
Vómito	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	28	2	0
Pirexia	11	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	1	0
Neumonía ^b	15	7	2

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección de las vías respiratorias superiores ^b	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	15	0	0
Disnea	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003		
	DRd (N=283) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0
Trombocitopenia	73	7	6
Neutropenia	92	36	17
Linfopenia	95	42	10

	Estudio MMY3003		
	Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	57	19	0
Trombocitopenia	67	10	5
Neutropenia	87	32	8
Linfopenia	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a DARZALEXTM para una mediana de la duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea,

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0
Trastornos cardiacos			
Fibrilación atrial	5	1	1
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	32	3	< 1
Vómito	11	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Edema periférico ^b	22	1	0
Pirexia	16	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	27	0	0
Disnea ^b	21	4	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	0	0	0
Trastornos cardiacos			
Fibrilación atrial	2	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	22	1	0
Vómito	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Edema periférico ^b	13	0	0
Pirexia	11	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias superiores ^b	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	14	0	0
Disnea ^b	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.



^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004		
	DVd (N=243) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0
Trombocitopenia	90	28	19
Neutropenia	58	12	3
Linfopenia	89	41	7

	Estudio MMY3004		
	Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	56	14	0
Trombocitopenia	85	22	13
Neutropenia	40	5	<1
Linfopenia	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 16 reflejan la exposición a DARZALEX™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardiacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275

	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m²) y dexametasona una vez a la Semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEXTM, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.



Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	44	2	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	16	4	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	69	5	0
Bronquitis ^c	20	0	0
Neumonía ^d	12	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	25	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

^b Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

^d Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anomalías en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001

	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEXTM y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 21: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX™ a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEXTM

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21
Diarrea		15		0
Estreñimiento		14		0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq 5\%$), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEXTM, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX™ en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX™ la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX™ antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX™ después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones (1-4%) e infecciones fatales fueron poco frecuentes y equilibradas entre los regímenes conteniendo DARZALEX™ y los grupos de control activo. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación: Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; Dkda: 5%, Kda: 3%; DKdb: 0%.

a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 23.

Tabla 23: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados daratumumab en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)

^a Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

^b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa.

Otras poblaciones especiales

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEXTM a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas, Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DARZALEX™ se incluyeron en la Tabla 19. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	≥ 1/10
Común	≥ 1/100 a <1/10
Poco común	≥1/1000 a <1/100
Raro	≥ 1/10000 a <1/1000
Muy raro	<1/10000, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 24, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneas.

Tabla 24: Reacciones adversas post-comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia en base a la
Reacción adversa	tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones anafilácticas	Raro

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones Reactivación del virus de la hepatitis B	Raro
---	------

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotreitól (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le recuerda al interesado que la indicación “en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos” no ha sido aprobada, según el concepto del Acta No. 11 de 2020, numeral 3.4.2.2 y la asociación con carfilzomib en la indicación “en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.” tampoco ha sido aprobada, según concepto del Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.14, por tanto debe retirar la información en indicaciones y posología en las que hace alusión a estas indicaciones.

Adicionalmente, la Sala considera que debe allegar inserto e información para prescribir ajustado al presente concepto.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Finalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas a la infusión:

DARZALEXTM puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRI en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con DARZALEXTM.

La mayoría de las RRI ocurrieron en la primera infusión y fueron de Grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, piroxia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión. Mediar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEXTM. Interrumpir la infusión de DARZALEXTM por las RRI de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (Grado 4), discontinuar permanentemente la administración de DARZALEXTM e instituir el cuidado de emergencia apropiado.

Para reducir el riesgo de las RRI retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de DARZALEXTM. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren.

Neutropenia/Trombocitopenia:

DARZALEXTM puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base.

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEXTM para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEXTM. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta):

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEXTM se debe tipificar y cribar a los pacientes.

En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección Interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB):

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con DARZALEXTM. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEXTM.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEXTM y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEXTM. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEXTM, suspender el tratamiento con DARZALEXTM y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEXTM en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron DARZALEX™ en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX™ como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente:

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a $< 1\%$ para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DRd (N=364)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión^a	41	2	<1
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	57	7	0
Estreñimiento	41	1	<1
Náusea	32	1	0
Vómito	17	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	41	2	0
Fatiga	40	8	0
Dolor de espalda	34	3	<1
Astenia	32	4	0
Pirexia	23	2	0
Escalofríos	13	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0
Neumonía ^e	26	14	1
Infección del tracto urinario	18	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	22	1	0
Hiperglucemia	14	6	1
Hipocalcemia	14	1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Espasmos musculares	29	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0
Dolor de cabeza	19	1	0
Parestesia	16	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea ^f	32	3	<1

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tos^g	30	<1	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión^h	13	6	<1

Sistema de clasificación de órganos	Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas			
Reacciones de infusión^a	0	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	46	4	0
Estreñimiento	36	<1	0
Náusea	23	1	0
Vómito	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico^b	33	1	0
Fatiga	28	4	0
Dolor de espalda	26	3	<1
Astenia	25	3	<1
Pirexia	18	2	0
Escalofríos	2	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior^c	36	2	<1
Bronquitis^d	21	1	0
Neumonía^e	14	7	1
Infección del tracto urinario	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	15	<1	<1
Hiper glucemia	8	3	1
Hipocalcemia	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Espasmos musculares	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	15	0	0
Dolor de cabeza	11	0	0
Parestesia	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea^f	20	1	0
Tos^g	18	0	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión^h	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones a la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis del laboratorio hematológico fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0
Trombocitopenia	67	6	3
Leucopenia	90	30	5
Neutropenia	91	39	17
Linfopenia	84	41	11

	Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	57	24	0
Trombocitopenia	58	7	4
Leucopenia	82	20	4
Neutropenia	77	28	11
Linfopenia	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona:

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	21	1	< 1
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0
Neumonía ^b	16	12	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	16	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^b	10	4	< 1

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	14	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	28	3	0
Neumonía ^b	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	8	< 1	0
Disnea ^b	5	1	0
Edema pulmonar ^b	< 1	< 1	0

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares			
Hipertensión ^b	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0
Trombocitopenia	88	27	11
Neutropenia	86	34	10
Linfopenia	85	46	12

	VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	50	21	0
Trombocitopenia	88	26	16
Neutropenia	87	32	11
Linfopenia	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd):

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006. La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

<u>Sistema de clasificación de órganos</u> <u>Reacciones adversas</u>	<u>DVTd (N=536)</u>		
	<u>Cualquier Grado</u> <u>(%)</u>	<u>Grado 3</u> <u>(%)</u>	<u>Grado 4</u> <u>(%)</u>
<u>Reacciones de la infusión^a</u>	<u>35</u>	<u>3</u>	<u>< 1</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
<u>Náusea</u>	<u>30</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
<u>Vómitos</u>	<u>16</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>			
<u>Pirexia</u>	<u>26</u>	<u>2</u>	<u>< 1</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>			
<u>Infección del tracto respiratorio superior^b</u>	<u>27</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Bronquitis^c</u>	<u>20</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			
<u>Tos^d</u>	<u>17</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>			
<u>Hipertensión</u>	<u>10</u>	<u>4</u>	<u>0</u>

<u>Sistema de clasificación de órganos</u> <u>Reacciones adversas</u>	<u>VTd (N=538)</u>		
	<u>Cualquier Grado</u> <u>(%)</u>	<u>Grado 3</u> <u>(%)</u>	<u>Grado 4</u> <u>(%)</u>
<u>Reacciones de la infusión^a</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
<u>Náusea</u>	<u>24</u>	<u>2</u>	<u>< 1</u>
<u>Vómitos</u>	<u>10</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>			
<u>Pirexia</u>	<u>21</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>			
<u>Infección del tracto respiratorio superior^b</u>	<u>17</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Bronquitis^c</u>	<u>13</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			
<u>Tos^d</u>	<u>9</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>			
<u>Hipertensión</u>	<u>5</u>	<u>2</u>	<u>0</u>

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %		
	<u>Cualquier Grado</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>
<u>Anemia</u>	<u>36</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
<u>Trombocitopenia</u>	<u>81</u>	<u>9</u>	<u>5</u>
<u>Leucopenia</u>	<u>82</u>	<u>14</u>	<u>10</u>
<u>Neutropenia</u>	<u>63</u>	<u>19</u>	<u>14</u>
<u>Linfopenia</u>	<u>95</u>	<u>44</u>	<u>15</u>

	VTd (N=538) %		
	<u>Cualquier Grado</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>
<u>Anemia</u>	<u>35</u>	<u>5</u>	<u>0</u>
<u>Trombocitopenia</u>	<u>58</u>	<u>8</u>	<u>3</u>
<u>Leucopenia</u>	<u>57</u>	<u>6</u>	<u>9</u>
<u>Neutropenia</u>	<u>41</u>	<u>10</u>	<u>9</u>
<u>Linfopenia</u>	<u>91</u>	<u>37</u>	<u>10</u>

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Mieloma múltiple recidivante/refractario:****Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona:**

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	43	5	0
Náusea	24	1	0
Vómito	17	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	35	6	< 1
Pirexia	20	2	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	7	3	0
Neumonía ^b	19	10	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	13	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	30	0	0
Disnea	21	3	< 1

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	0	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	25	3	0
Náusea	14	0	0

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vómito	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	28	2	0
Pirexia	11	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	1	0
Neumonía ^b	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	15	0	0
Disnea	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003		
	DRd (N=283) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0
Trombocitopenia	73	7	6
Neutropenia	92	36	17
Linfopenia	95	42	10

	Estudio MMY3003		
	Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	57	19	0
Trombocitopenia	67	10	5
Neutropenia	87	32	8
Linfopenia	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a DARZALEX™ para una mediana de la duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	5	1	1
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	32	3	< 1
Vómito	11	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Edema periférico ^b	22	1	0
Pirexia	16	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	27	0	0
Disnea ^b	21	4	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	0	0	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	2	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	22	1	0
Vómito	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Edema periférico ^b	13	0	0
Pirexia	11	1	0

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias superiores ^b	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	14	0	0
Disnea ^b	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004		
	DVd (N=243) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0
Trombocitopenia	90	28	19
Neutropenia	58	12	3
Linfopenia	89	41	7

	Estudio MMY3004		
	Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	56	14	0
Trombocitopenia	85	22	13
Neutropenia	40	5	<1
Linfopenia	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona:

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 16 reflejan la exposición a DARZALEX™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardiacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la [sección Reacciones a la Infusión](#) a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la [siguiente tabla](#).

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275

	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m²) y dexametasona una vez a la Semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEXTM, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento,

Acta No. 03 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	44	2	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	16	4	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	69	5	0
Bronquitis ^c	20	0	0
Neumonía ^d	12	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	25	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

^b Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

^d Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anomalías en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001

	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEXTM y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 21: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia:

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX™ a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEXTM

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21
Diarrea			15	0
Estreñimiento			14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq 5\%$), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión:

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX™, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX™ en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX™ la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX™ antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX™ después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones:

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones (1-4%) e infecciones fatales fueron poco frecuentes y equilibradas entre los regímenes conteniendo DARZALEX™ y los grupos de control activo. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación: Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; Dkda: 5%, Kda: 3%; DKdb: 0%.

a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas:

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 23.

Tabla 23: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados daratumumab en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)

^a Corioretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

^b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa.

Otras poblaciones especiales:

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEXTM a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas, Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DARZALEX™ se incluyeron en la Tabla 19. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	≥ 1/10
Común	≥ 1/100 a <1/10
Poco común	≥1/1000 a <1/100
Raro	≥ 1/10000 a <1/1000
Muy raro	<1/10000, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 24, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneas.



Tabla 24: Reacciones adversas post-comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones Reactivación del virus de la hepatitis B	Raro

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX™ sobre las pruebas de laboratorio:

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotretol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación:

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 HYPERRAB®

Expediente : 20053162
 Radicado : 20191130043 / 20201174399
 Fecha : 25/09/2020
 Interesado : Grifols Therapeutics Inc

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial por 2 mL contiene 16,5% de proteínas de Inmunoglobulina Humana con potencia antirrábica 300,00UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Hyperrab® se encuentra indicado para la inmunización pasiva contra el virus de la rabia después de una exposición o mordedura por animales. Simultáneamente la administración de una vacuna para la inmunización activa contra la Rabia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Se desconoce la seguridad de este producto en mujeres embarazadas y en población pediátrica.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

General

HyperRAB S/D no debe ser administrado intravenosamente debido al potencial para reacciones serias. Aunque las reacciones sistémicas a las preparaciones de inmunoglobulina son raras, debe tenerse disponible epinefrina para el tratamiento de síntomas anafilactoides agudos.

Otros anticuerpos en la preparación de HyperRAB S/D pueden interferir con la respuesta a vacunas vivas tales como aquellas contra el sarampión, parotiditis, polio o rubéola. Por tanto, la inmunización con vacunas vivas no debe ser administrada dentro de 3 meses después de la administración de HyperRAB S/D.

Embarazo

No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Advertencias

La Inmunoglobulina antirrábica (Humana) — HyperRAB® S/D es hecho a partir de plasma humano. Los productos hechos a partir de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (CJD) que pueden causar enfermedad. El riesgo de que dichos productos transmitan un agente infeccioso ha sido reducido mediante la selección de los donantes de plasma en busca de exposición previa a ciertos virus, haciendo pruebas en busca de la presencia de ciertas infecciones virales en curso, y mediante la inactivación y/o remoción de ciertos virus. A pesar de estas medidas, dichos productos pueden aún potencialmente transmitir enfermedades. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan encontrarse presentes en dichos productos. Los individuos que reciben infusiones de productos de sangre o plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de ciertas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infecciones virales, particularmente hepatitis C. TODA infección que un médico considere que ha sido posiblemente transmitida por este producto debe ser reportada por el médico o por otro proveedor de cuidados de salud a Grifols.

El médico debe discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, ante de prescribirlo o administrarlo al paciente.

HyperRAB S/D debe ser administrado con cautela a pacientes con historial de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana.

El médico tratante que desee administrar HyperRAB S/D a personas con deficiencia aislada de inmunoglobulina A (IgA) debe sopesar los beneficios de la inmunización contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad. Dichas personas tienen mayor posibilidad de desarrollar anticuerpos a IgA y pudieran presentar reacciones anafilácticas a la administración subsiguiente de productos de sangre que contengan IgA.

Al igual que con todas las preparaciones administradas por vía intramuscular, pueden encontrarse complicaciones de sangrado en pacientes con trombocitopenia u otro trastorno hemorrágico.

Reacciones adversas:

En ocasiones puede observarse dolor en el sitio de inyección y ligeras elevaciones en la temperatura. En pacientes con deficiencia de inmunoglobulina se ha presentado ocasionalmente sensibilización a inyecciones repetidas. Edema angioneurótico, erupción de la piel, síndrome nefrótico, y choque anafiláctico han sido raramente reportados después de la inyección intramuscular, de manera que una relación causal entre la inmunoglobulina y estas reacciones no es clara.

Interacciones:

No debe administrarse dosis repetidas de HyperRAB S/D una vez que el tratamiento con la vacuna ha sido iniciado ya que esto pudiera impedir la expresión completa de la inmunidad activa esperada de la vacuna antirrábica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La vacuna antirrábica e HyperRAB® S/D deben ser administrados a todas las personas de las que se sospeche exposición a la rabia con una excepción: las personas que han sido previamente inmunizadas con vacuna contra la rabia y que tienen un título adecuado confirmado de anticuerpos contra la rabia deben recibir sólo la vacuna. HyperRAB® S/D debe ser administrado tan pronto como sea posible después de la exposición, pero puede ser administrado hasta el octavo día después de que se dio la primera dosis de vacuna.

Las recomendaciones para el uso de inmunización pasiva y activa después de la exposición a un animal sospechoso de tener rabia han sido detalladas por el Comité Asesor Sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Cada exposición a una posible infección por rabia debe ser evaluada individualmente.

La dosis recomendada para HyperRAB S/D es de 20 UI/kg (0.133 mL/kg) de peso corporal administrada preferiblemente el momento de la primera dosis de vacuna. Puede también administrarse durante el período comprendido hasta el 7º día después que se ha administrado la primera dosis de vacuna. De ser anatómicamente factible, hasta la dosis

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



completa de HyperRAB S/D debe ser exhaustivamente infiltrada en el área alrededor de la herida y el resto debe ser administrado intramuscularmente en el músculo deltoides de la parte superior del brazo o en la cara lateral del músculo del muslo. La región glútea no debe ser usada como sitio de inyección debido al riesgo de lesión al nervio ciático. HyperRAB S/D nunca debe ser administrado en la misma jeringa o aguja o en el mismo sitio anatómico que la vacuna.

Esquema de profilaxis antirrábica postexposición—Estados Unidos, 1999

Estatus de vacunación	Tratamiento	Régimen *
No previamente vacunado	Limpieza de la herida	Todo tratamiento postexposición debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De encontrarse disponible, un agente virucida, tal como la solución de yoduro de povidona, debe ser utilizado para irrigar las heridas.
	RIG	Administre 20 UI/kg de peso corporal. De ser anatómicamente factible, la dosis completa debe ser infiltrada alrededor de la(s) herida(s) y cualquier volumen remanente debe ser administrado IM en un sitio anatómico distante de la administración de la vacuna. Además, no debe administrarse RIG en la misma jeringa que la vacuna. Debido a que RIG pudiera suprimir parcialmente la producción activa de anticuerpos, no debe administrarse más que la dosis recomendada.
	Vacuna	HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL, IM (área deltoidea †), una en cada uno de los días 0 ‡, 3, 7, 14, y 28.
Previamente vacunado ¶	Limpieza de la herida	Todo tratamiento postexposición debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De encontrarse disponible, un agente virucida, tal como la solución de yoduro de povidona, debe ser utilizado para irrigar las heridas.
	RIG	No debe administrarse RIG.
	Vacuna	HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL, IM (área deltoidea †), una en cada uno de los días 0 ‡ y 3.

HDCV = vacuna de células diploides humana; PCEC = vacuna purificada de células de embrión de pollo; RIG= inmunoglobulina

antirrábica; RVA = vacuna antirrábica adsorbida; IM, intramuscular

* Estos regímenes son aplicables para todos los grupos de edad, incluyendo niños.

† El área deltoidea es el único lugar aceptable de vacunación para adultos y niños mayores. Para niños más jóvenes, puede utilizarse la cara lateral del muslo. La vacuna nunca debe ser administrada en el área glútea.

‡ El día 0 es el día en que se administró la primera dosis de vacuna.

¶ Cualquier persona con historial de vacunación preexposición con HDCV, RVA, o PCEC; profilaxis postexposición previa con HDCV, RVA, o PCEC; o vacunación previa con cualquier otro tipo de vacuna antirrábica e historial documentado de respuesta de anticuerpos a la vacunación previa.

Embarazo No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006070 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Rer.May 2019 allegado mediante radicado No. 20191130043

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, dado que el interesado no dio satisfactoria respuesta a los requerimientos de Calidad y Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos emitidos con base en el concepto del Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2., en lo atinente a:

- **Certificados de análisis de control de calidad de cada una de las materias primas empleados en el proceso de obtención del principio activo.**
- **Información sobre el contenedor del principio activo.**
- **Fórmula del lote de fabricación.**
- **Descripción de la metodología empleada para determinar la potencia en los estudios de estabilidad.**
- **Estudios de estabilidad en curso (lotes recientes).**
- **Verificaciones/validaciones de las pruebas de esterilidad y de pirógenos.**

3.6.2 LEMTRADA®

Expediente : 20067976
Radicado : 20201174819
Fecha : 25/09/2020
Interesado : Genzyme Corporation

Composición:
Cada mL contiene 10 mg de Alemtuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Lemtrada® (alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico.

Contraindicaciones:

Lemtrada está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

Precauciones y advertencias:

Antes del tratamiento, e/ paciente deberá recibir información educativa e informarse de los

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de Lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar e/ seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, raramente, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antglomerular) y hepatitis autoinmune (HAI).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/ paciente/año).

El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada.

Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre EM han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antglomerular (anti GBM) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre EM a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de EM a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a Lemtrada.

Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre EM. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Hepatitis Autoinmune (HAI)

Se ha reportado hepatitis autoinmune con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con LEMTRADA durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con LEMTRADA según sea apropiado.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos sobre EM experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. La incidencia de RAI fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica transitoria con inicio a las 48 horas de la infusión de Lemtrada.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Los médicos deben conocer el historial cardíaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1^a [IFNB-la]) en ensayos clínicos controlados sobre EM, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada.

Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1^a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre EM, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con IFNB-1^a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a Lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1^a (0%).

También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papiloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB1^a (3%) en ensayos clínicos controlados de EM.

Se ha informado de meningitis por Listeria en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por Listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por Listeria general mente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. A menos que se trate, la infección por listeria puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de Listeria monocytogenes.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de EM de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con Lemtrada y

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con Lemtrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con Lemtrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

Accidente cerebrovascular:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de Lemtrada.

Disección Arterial Cervicocefálica:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) dentro de los 3 días posteriores a la administración de Lemtrada.

Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocefálica.

Colecistitis aguda acalculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con EM tratados con Lemtrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con Lemtrada. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

Los síntomas de la colecistitis aguda acalculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda acalculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda acalculosa, evalúe y trate de inmediato.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre EM y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con EM que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previa al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al fármaco

Un total de 1.486 pacientes tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) constituyeron la población de seguridad que participó en un análisis de estudios clínicos con una mediana de seguimiento de 6.1 años (máximo 12 años) que dio como resultado 8635 años-paciente de seguimiento de seguridad. El Estudio 1 y el Estudio 2 fueron ensayos de 2 años de duración con control activo de pacientes con RRMS tratados con Lemtrada quienes recibieron 12 mg/día durante 5 días consecutivos cuando ingresaron al estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio, o IFNB-la 44 mcg por vía subcutánea (SC) 3 veces por semana.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El estudio 3 (CAMMS223) evaluó la seguridad y la eficacia de Lemtrada en pacientes con EMRR a lo largo de 3 años. El Estudio 4 (CAMMS03409) fue un estudio de extensión no controlado para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo (4 años adicionales) de Lemtrada en pacientes de los Estudios 1, 2 o 3. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Lemtrada (12 mg/día) a lo largo del seguimiento completo según el Diccionario médico para actividades regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC) y término Preferido (Preferred Term, PT).

Tabla 1: Reacciones adversas en los Estudios 1, 2, 3 y 4 observadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada

Clasificación por sistema y órgano	Muy comunes ($\geq 1/10$)	Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Linfopenia, leukopenia	Trombocitopenia
Trastornos cardíacos	Taquicardia	
Trastornos endocrinos	Hipertiroidismo	Hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómito y diarrea
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia, fatiga, escalofríos	Malestar en el pecho, dolor
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores.	Herpes bucal, herpes zoster
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza.	Mareo.
Trastornos psiquiátricos		insomnio
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, hematuria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido, urticaria, prurito, sarpullido generalizado	Eritema
Trastornos vasculares	Rubefacción	

El tipo de eventos adversos incluyendo seriedad y severidad observados en los grupos de tratamiento con Lemtrada a través de todos los pacientes disponibles que recibieron tratamiento adicional fueron similares a los de los estudios controlados activos.

En los pacientes que continuaron de los estudios clínicos controlados y que no recibieron Lemtrada adicional después de los dos primeros ciclos de tratamiento, la tasa (eventos por persona-año) de la mayoría de las reacciones adversas fue comparable o reducida en los años 3-6 en comparación con los años 1 y 2. La tasa de reacciones adversas tiroideas fue mayor en el tercer año y disminuyó después.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenia. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideraron positivos en la detección de anticuerpos contra alemtuzumab, utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y confirmado mediante un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se evaluaron con mayor profundidad en busca de signos de inhibición in vitro a través de un ensayo de citometría de flujo. Se recogieron muestras séricas de los pacientes que participaron en ensayos clínicos sobre EM 1, 3 y 12 meses después de cada ciclo de tratamiento para determinar la existencia de anticuerpos anti alemtuzumab. Aproximadamente el 85 % de los pacientes que recibieron Lemtrada obtuvo un resultado positivo en los análisis de detección de anticuerpos anti alemtuzumab durante el estudio, y el $>90\%$ de estos pacientes obtuvo un resultado positivo en el análisis de detección de anticuerpos que inhibían la unión de Lemtrada in vitro. Los pacientes que

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desarrollaron anticuerpos anti alemtuzumab lo hicieron después de 15 meses de la exposición inicial. A lo largo de 2 ciclos de tratamiento aparentemente, no hubo relación entre la presencia de anticuerpos anti alemtuzumab o inhibitorios anti alemtuzumab y una reducción en la eficacia, un cambio en la farmacodinámica o la aparición de reacciones adversas, incluidas las reacciones asociadas a la infusión. Los anticuerpos anti-alemtuzumab de alto título observados en algunos pacientes se asociaron con agotamiento incompleto de linfocitos después de un tercer o cuarto ciclo de tratamiento, pero no hubo un impacto claro de anticuerpos anti-alemtuzumab sobre la eficacia clínica o el perfil de seguridad de Lemtrada.

La incidencia de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en los anticuerpos (incluido el anticuerpo inhibitorio) positivos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Lemtrada y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Interacciones:

Interacción farmacológica

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con Lemtrada usando la dosis recomendada en pacientes con EM. En un estudio clínico controlado de EM, se requirió que los pacientes tratados recientemente con interferón beta y acetato de glatiramer interrumpieran el tratamiento 28 días antes de iniciar el tratamiento con Lemtrada.

Interacción entre el fármaco y los alimentos

Lemtrada se administra de manera parenteral y, por lo tanto, las interacciones con alimentos y bebidas se consideran poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, alemtuzumab no debe mezclarse con otros productos farmacológicos. No agregue ni infunda en forma simultánea otros productos farmacológicos a través de la misma vía intravenosa.

Este producto farmacéutico no debe diluirse con disolventes distintos de los mencionados en la Sección Posología y método de administración y la Sección Condiciones especiales de manipulación.

No hay incompatibilidades conocidas entre alemtuzumab y las bolsas de infusión de PVC, o los kits de administración de PVC o PVC revestido de polietileno o filtros con baja unión de proteínas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 o más ciclos de tratamiento.

Tratamiento inicial de dos ciclos

- Primer ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del primer ciclo de tratamiento.

Otros ciclos de tratamiento necesarios:

- Tercer o 4 ciclo: 12mg/día por tres días consecutivos (dosis total de 36mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo en pacientes con actividad de la enfermedad esclerosis múltiple diagnosticada por características clínicas o de imagen.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del vial de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada vial está previsto solo para un único uso.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto V3 allegado mediante radicado No. 20201174819
- Información para prescribir V.12 LRC 07-marzo-2019 Aprobación de Invima: 16dec2019allegado mediante radicado No. 20201174819

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que Una vez revisada la versión 7.0 del plan de gestión de riesgo del producto Lemtrada, el interesado debe allegar en español el material referido en las MMR adicionales.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.3 EVICEL® SELLANTE DE FIBRINA HUMANA

Expediente : 20016974
Radicado : 20201176565
Fecha : 29/09/2020
Interesado : Johnson & Johnson De Colombia S.A.

Composición:

Cada vial (1) con Fibrinogeno cuagulable 50-90 mg / mL y vial (2) con Trombina humana 800 - 1200 IU / ml

Forma farmacéutica: Solución estéril para irrigación

Indicaciones:

EVICEL® se utiliza como tratamiento de respaldo en cirugías donde no son suficientes las técnicas quirúrgicas estándar, para un mejoramiento de la hemostasis.

EVICEL® también está indicado como soporte de sutura para la hemostasis en la cirugía vascular y para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

La aplicación atomizada de Evicel® no debe usarse en procedimientos endoscópicos.

Evicel® no debe ser utilizado para sellar la línea de sutura en la duramadre si hay separaciones de más de 2 mm después de terminada la sutura.

Evicel® no debe usarse como pegamento para la fijación de parches duros.

Evicel® no debe usarse como sellante en caso que la duramadre no pueda suturarse.

Precauciones y advertencias:

Únicamente para uso epilesional. No se aplique por vía intravascular.

Pueden ocurrir complicaciones tromboembólicas que pueden ser letales si por descuido se aplica el producto por vía intravascular.

Han ocurrido embolismos fatales de aire o gas con el uso de dispositivos atomizadores que emplean reguladores de presión para la administración de EVICEL®.

Este evento parece estar relacionado con el uso del dispositivo en spray a presiones más altas que las recomendadas y con la proximidad a la superficie del tejido.

La aplicación atomizada de EVICEL® solo debe usarse si es posible determinar con exactitud la distancia de atomización, especialmente durante laparoscopia. La distancia de atomización del tejido y la presión deben estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante (vea la tabla en la sección Precauciones Especiales de Eliminación y Otras Manipulaciones para conocer la presión y distancia).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando atomice EVICEL®, deben monitorearse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el valor CO₂ end tidal (espiración final), debido a la posibilidad de ocurrencia de embolismo de aire o de gas.

Cuando se usan puntas accesorias con este producto, deben seguirse las instrucciones de uso de las puntas.

EVICEL® debe aplicarse en una capa delgada. El grosor excesivo del coágulo puede interferir negativamente con la eficacia del producto y el proceso de cicatrización de la herida.

No hay disponibilidad de datos adecuados para respaldar el uso de este producto para pegar tejidos, aplicación a través de un endoscopio para el tratamiento de la hemorragia, o en anastomosis gastrointestinales.

No se ha evaluado en estudios clínicos el uso concomitante de EVICEL® para el sellado de líneas de sutura durales con implantes de materiales sintéticos o parches durales.

No se ha evaluado el uso de EVICEL® en pacientes sometidos a radioterapia dentro de los 7 días posteriores a la cirugía. Se desconoce si la radioterapia podría afectar o no la eficacia del adhesivo de fibrina cuando se emplea para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre.

Antes de aplicar EVICEL® para sellar la línea de sutura dural, debería lograrse la hemostasia completa.

No se ha estudiado el uso de EVICEL® como adhesivo en los procedimientos transfenoidales y otoneuroquirúrgicos.

Antes de administrar el EVICEL®, se debe tener cuidado de que las partes del cuerpo, fuera del área de aplicación deseada, se encuentren suficientemente protegidas (cubiertas) para prevenir la adhesión del tejido en lugares no deseados.

Al igual que como con cualquier producto de proteína, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Los signos o indicadores de una reacción de hipersensibilidad incluyen urticaria, urticaria generalizada, sensación de estrechez en el tórax, respiración jadeante, hipotensión y anafilaxis. En caso de que ocurran estos síntomas, debe discontinuarse de inmediato la administración del producto. En caso de shock, debe implementarse un tratamiento médico estándar para el shock.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, filtrado de donaciones individuales y mezclas de plasma en búsqueda de marcadores específicos de infección, y la inclusión de pasos efectivos de manufactura para la inactivación/el retiro de los virus. A pesar de ello, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Se considera que las medidas tomadas son efectivas para los virus con envoltura, tales como el VIH, virus de hepatitis C y virus de hepatitis B, y para los virus sin envoltura de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus sin envoltura tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria para mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o con aumento de eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda ampliamente que, cada vez que a un paciente se le administre EVICEL®, se anote el nombre y número de lote del producto a objeto de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Embarazo y Lactancia En pruebas clínicas controladas no se ha podido establecer la seguridad de los sellantes/hemostáticos de fibrina para uso en el embarazo humano o durante el período de lactancia. Los estudios experimentales en animales no son suficientes para evaluar la seguridad en relación a la reproducción, desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación, así como el desarrollo peri- y postnatal. Por lo tanto, el producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el período de lactancia, a menos que a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

Embarazo y Lactancia

En pruebas clínicas controladas no se ha podido establecer la seguridad de los sellantes/hemostáticos de fibrina para uso en el embarazo humano o durante el período de lactancia. Los estudios experimentales en animales no son suficientes para evaluar la seguridad en relación a la reproducción, desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación, así como el desarrollo peri- y postnatal. Por lo tanto, el producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el período de lactancia, a menos que a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Maquinaria
No es relevante.

Reacciones adversas:

Más adelante se describen las reacciones adversas que puedan ser reportadas en asociación con los sellantes de fibrina. Ya que durante las pruebas clínicas con EVICEL® no se han reportado tales reacciones, no se conoce la frecuencia de estos eventos con EVICEL®.

La hipersensibilidad o las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de aplicación, broncoespasmo, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, sensación de estrechez en el tórax, cosquilleo, vómitos, respiración jadeante) pueden ocurrir en casos raros en pacientes tratados con sellantes/hemostáticos de fibrina. En casos aislados, estas reacciones progresaron a una anafilaxis severa. Se pueden observar estas reacciones especialmente si la preparación se aplica de modo repetitivo, o si se administra a pacientes de los cuales se sepa son hipersensibles a los componentes del producto. Se pueden tratar las reacciones leves con antihistamínicos. Las reacciones hipotensivas severas requieren de una intervención inmediata utilizando los principios actuales de terapia de shock.

En raras ocasiones se pueden formar anticuerpos contra los componentes de los productos sellantes/hemostáticos de fibrina.

La inyección intravascular inadvertida puede conllevar a un evento tromboembólico y coagulación intravascular diseminada (CID), y también existe el riesgo de una reacción anafiláctica (refiérase a Advertencias Especiales y Precauciones de Uso). Se han observado embolismos fatales de aire o gas con el uso de dispositivos atomizadores con reguladores de presión para la administración de EVICEL®. Esto parece tener relación con

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el uso del dispositivo atomizador a presiones más altas de las recomendadas y/o en estrecha cercanía a la superficie del tejido.

Con respecto a la seguridad frente a los agentes transmisibles, refiérase a Advertencias Especiales y Precauciones de Uso.

Se evaluaron los siguientes eventos adversos que ocurrieron durante los estudios clínicos, y que pueden tener una posible relación causal al tratamiento con EVICEL®. Fue común la frecuencia de todos los eventos que se enumeran a continuación (definida como > 1/100, < 1/10).

CLASE DE ÓRGANO DEL SISTEMA MEDDRA	TÉRMINO PREFERIDO
<i>Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Retroperitoneal o Intra-Abdominal</i>	
Infecciones e infestaciones	Absceso abdominal
<i>Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Vascular</i>	
Infecciones e infestaciones	Infección del injerto, infección por estafilococos
Desórdenes vasculares	Hematoma
Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración	Edema secundario
Investigaciones	Disminución en la hemoglobina
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Hemorragia en el sitio de la incisión Oclusión vascular del injerto Herida Hematoma post procedimiento Complicación postoperatoria en la herida

<i>Reacciones Adversas en el Estudio de Neurocirugía</i>	
Infecciones e Infestaciones	Meningitis
Desórdenes del Sistema Nervioso	Hipotensión intracraneal (pérdida de LCR Líquido Ceforraquídeo) Rinorrea de LCR Cefalea Hidrocefalia Higroma Subdural
Desórdenes Vasculares	Hematoma

Tasas de Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Retroperitoneal o Intra-abdominal

Entre 135 pacientes que se sometieron a cirugía retroperitoneal e intra-abdominal (67 pacientes tratados con EVICEL® y 68 controles), no se presentaron eventos adversos que, de acuerdo con las evaluaciones del investigador, se pudieran considerar estén causalmente relacionados con el tratamiento en estudio. Sin embargo, el patrocinante consideró que 3 eventos adversos serios (SAE por sus siglas en inglés) (un absceso abdominal en el grupo EVICEL® así como un absceso abdominal y un absceso pélvico en el grupo de control) pudieran posiblemente estar relacionados con el tratamiento en estudio.

Reacciones Adversas – Cirugía Vascular

En un estudio controlado que abarcó a 147 pacientes sujetos a procedimientos de injerto vascular (75 de ellos tratados con EVICEL® y 72 controles), se reportó un total de 16 sujetos con un evento adverso de trombosis/oclusión del injerto durante el período de estudio. Los

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eventos se distribuyeron uniformemente a lo largo de brazos de tratamiento, con 8 cada uno en los grupos EVICEL® y de control.

Reacciones Adversas – Neurocirugía

En un estudio controlado en el que participaron 139 pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos electivos (89 tratados con EVICEL® y 50 controles), un total de 7 sujetos tratados con EVICEL® sufrieron nueve eventos adversos que se consideraron posiblemente relacionados con el producto del estudio. Los mismos incluyeron hipotensión intracraneal (pérdida de LCR), rinorrea de LCR, meningitis, cefalea, hidrocefalia, higroma subdural y hematoma.

La incidencia de la pérdida de LCR y la incidencia de las infecciones en el sitio quirúrgico se mantuvieron bajo observación, como criterios de valoración de seguridad en el estudio. Transcurridos treinta días de la operación, la incidencia de infecciones en el sitio quirúrgico fue similar entre los dos grupos de tratamiento. La pérdida de LCR posoperatoria tuvo lugar en un período de 30 días tras la administración del tratamiento en 4 de 89 (4,5%) sujetos tratados con EVICEL® (dos casos de pérdida de LCR con problemas de cicatrización de la herida y dos casos de rinorrea) y en 1 de 50 (2,0%) sujetos tratados con suturas adicionales.

Reporte 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 riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción.

Similar a productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede ser desnaturalizado luego de haber quedado expuesto a soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Estas sustancias deberían ser retiradas hasta el límite máximo posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Para uso epilesional

Dosificación y Grupo etario:

El uso de EVICEL® está restringido a cirujanos experimentados que han recibido la capacitación adecuada para el uso de EVICEL®.

El volumen de EVICEL® a ser aplicado, así como la frecuencia de aplicación, siempre deberán estar orientados hacia las necesidades clínicas subyacentes del paciente.

La dosis a ser aplicada se rige por variables incluyendo, pero no limitado a, el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área y el modo de la aplicación deseada, así como el número de aplicaciones. El médico tratante debe individualizar la aplicación del producto. En las pruebas clínicas en la cirugía vascular, la dosis individual utilizada fue de hasta 4 ml; para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre se usaron dosis de hasta 8 ml, mientras que en la cirugía retroperitoneal o intraabdominal, la dosis individual utilizada fue de hasta 10 ml. No obstante, para algunos procedimientos (por ejemplo, traumas del hígado) pueden requerirse grandes volúmenes.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El volumen inicial del producto a ser aplicado en un lugar anatómico escogido o en un área de superficie objetivo debe ser suficiente para cubrir totalmente el área de aplicación deseada. Se puede repetir la aplicación, de ser necesario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto 80FZ00M0J0 Última revisión: Febrero 2013 allegado mediante radicado No. 20201176565
- Información para prescribir 80FZ00M0J0 Última revisión: Febrero 2013 allegado mediante radicado No. 20201176565

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.4 UMAN ALBUMIN 200 g/L

Expediente : 19965761
Radicado : 20201157361 / 20201181258
Fecha : 05/10/2020
Interesado : Kedrion S.P.A.

Composición:

Un vial de 50 mL contiene albúmina humana equivalente a 10 g.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante cuando se ha demostrado deficiencia del volumen y es apropiado el uso de un coloide. La escogencia de albúmina antes que un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente, con base en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las preparaciones de albúmina o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Tenga especial cuidado con UMAN ALBUMIN si en el pasado ha mostrado algún síntoma de respuesta alérgica (hipersensibilidad) a preparaciones de albúmina, informe a su médico o a su enfermera. En caso de sospecha de reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico hay

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock deben seguirse la pauta médica estándares para el tratamiento del shock.

La albúmina debe utilizarse con precaución en situaciones donde la hipovolemia (aumento de la parte líquida de la sangre) y sus consecuencias o la hemodilución (dilución de la sangre) puedan representar un riesgo especial.

Informe al médico si padece alguna de las siguientes enfermedades:

- Insuficiencia cardiaca descompensada (falla de la función cardiaca)
- Hipertensión (presión arterial alta)
- Varices esofágicas (dilatación de las venas en el esófago)
- Edema pulmonar (acumulación de líquido en los pulmones)
- Diátesis hemorrágica (predisposición a sangrado anormal)
- Anemia grave
- Anuria renal o post-renal (ausencia de producción de orina)

El efecto coloide osmótico de la albumina humana 200 o 250g/l es aproximadamente cuatro veces superior al del plasma humano. Por lo tanto, cuando se le administre albumina concentrada, el médico debe asegurarse que usted este adecuadamente hidratado y lo debe monitorizarle cuidadosamente para evitar una sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana de 200-250 g/l tienen un contenido relativamente bajo en electrolitos, comparado con las soluciones de albumina humana de 40-50 g/l.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Si la dosis y la velocidad de perfusión son demasiado elevadas puede producirse un aumento del volumen sanguíneo (hipervolemia). En este caso usted puede experimentar algunos síntomas como dolor de cabeza, disnea (dificultad respiratoria), congestión de la vena yugular, incremento de la tensión arterial, aumento de la presión cualquier de los demás componentes no use UMAN ALBUMIN.

Seguridad viral

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se adoptan una serie de medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen la selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones y el análisis de cada donación y mezcla de plasma para detectar signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos incluyen además medidas durante el procesamiento de la sangre o del plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de infecciones no se puede excluir totalmente. Esto también aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

No existen informes de transmisiones de virus con albumina fabricada de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea Europea mediante los procesos establecidos. Se recomienda fuertemente que cada vez que se reciba una dosis de UMAN ALBUMIN, se registre el nombre y número de lote del producto para llevar un registro de los lotes utilizados.

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



UMAN ALBUMIN puede administrarse a pacientes sometidos a diálisis ya que el contenido de aluminio del producto terminado es menor de 200 g/l. Otros medicamentos y UMAN ALBUMIN

- Informe al médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos.
- Se desconoce si existen interacciones específicas de la albumina humana con otros medicamentos.
- Incompatibilidades: UMAN ALBUMIN no debe mezclarse con otros medicamentos, sangre entera ni con concentrados de eritrocitos (a excepción de las soluciones recomendadas en la sección Información únicamente para médicos y profesionales de la salud).

UMAN ALBUMIN contiene sodio Este medicamento contiene hasta 157 mg de sodio (componente principal de la sal de cocina/de mesa) por vial de 50 ml y 314 mg por vial de 100 ml., esto es equivalente al 7,85% para el vial de 50 ml y al 15,7% para el vial de 100 ml de la ingesta dietética máxima diaria recomendada de sodio para un adulto.

Embarazo y lactancia

- No se ha establecido en ensayos clínicos controlados la seguridad de UMAN ALBUMIN para su utilización durante el embarazo. Sin embargo, la experiencia clínica con albumina indica que no se esperan efectos perjudiciales durante el embarazo, o para el feto o el neonato. No se han realizado estudios de reproducción animal con UMAN ALBUMIN. No obstante, la albumina humana es un componente normal de la sangre humana.
- En general, debe prestarse atención especial cuando se realiza la sustitución de volumen de plasma en pacientes embarazadas.

Conducción de vehículos y operación de maquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinas

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, se puede presentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan. En raras ocasiones pueden aparecer reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y nauseas.

Estas reacciones suelen remitir rápidamente cuando se disminuye la velocidad de perfusión o cuando ésta se suspende.

En casos muy raros pueden aparecer reacciones graves como shock. En este caso, la perfusión debe suspenderse y se debe iniciar el tratamiento apropiado. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros medicamentos. Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Informe al médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos. Se desconoce si existen interacciones específicas de la albumina humana con otros medicamentos. Incompatibilidades: UMAN ALBUMIN no debe mezclarse con otros medicamentos, sangre entera ni con concentrados de eritrocitos (a excepción de las soluciones recomendadas en la sección Información únicamente para médicos y profesionales de la salud).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La concentración de la preparación de albúmina, la dosis y la velocidad de perfusión deben ser ajustadas a las necesidades individuales de cada paciente. La dosis requerida depende del peso del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de las pérdidas continuadas de fluidos y proteínas. La dosis necesaria se basará en la medición del volumen circulante y no en la determinación de los niveles plasmáticos de albúmina. Si se tiene que administrar albúmina humana, su situación hemodinámica debe ser monitorizada regularmente.

Esto puede incluir la determinación de:

- La tensión arterial y la frecuencia cardíaca
- La presión venosa central
- La presión de enclavamiento arterial pulmonar
- La diuresis
- Los electrolitos
- El hematocrito hemoglobina

UMAN ALBUMIN puede administrarse a niños prematuros y pacientes en diálisis ya que el contenido de aluminio del producto terminado no es superior a 200 g/l.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201157361

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, luego de revisar la información allegada en la versión 2.0 y la base de datos de reportes de eventos adversos del Invima, se evidencia que no existen reportes por parte del titular en los últimos tres años, lo cual indica la necesidad del fortalecimiento en la gestión de la vigilancia. De acuerdo con lo anterior el titular de registro debe presentar una propuesta de optimización de su programa de farmacovigilancia.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.5 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100mg/4mL

Expediente : 19956000
Radicado : 20201161946 / 20201171123

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 22/09/2020
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:

Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

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

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

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

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Cáncer epitelial de ovario

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

Cáncer cervicouterino

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

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

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

Precauciones y advertencias:

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo elevado de perforación gastrointestinal y de perforación de la vesícula biliar. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas enterovaginales).

Fístulas no gastrointestinales

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

Hemorragia

En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

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

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, en pacientes con coagulopatía adquirida o en pacientes que antes de iniciar la administración de Avastin reciben dosis plenas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufrieron una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin tuvieron mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior a dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (endoftalmitis infecciosa y otras afecciones inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no aprobado de Avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con antecedentes recientes de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipertensión

Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo convencional ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR)

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

Tromboembolia arterial

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

Los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolia arterial corren un riesgo elevado de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir eventos de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos venosos.

Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con eventos tromboembólicos de grado ≤ 3 .

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia cardíaca congestiva

En estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas fueron desde disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta ICC sintomática con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente o ICC preexistente, exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente, no se elevó la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo de antraciclina más bevacizumab en comparación con los pacientes que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, los eventos de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

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

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de las heridas con desenlace mortal.

El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4 % de los pacientes

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con Avastin. En caso de síndrome nefrótico, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Avastin.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

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

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

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

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado 2.6.2 Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

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

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

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos.

Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)	Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia ≥2 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)		Reacciones de todos los grados (diferencia ≥10 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrimación aumentada

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis Tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalgia	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritodisestesia palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda	Artralgia
Trastornos del aparato urinario		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico	
Exploraciones complementarias			Disminución del peso

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

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

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica. La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

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

Hemorragia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCICTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3$ % con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3$ % de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en < 1 % de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia

- Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y 1,7% en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el 0,8% de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el 0,5% de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3\%$ (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8\%$ (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del $2,8\%$ - $17,3\%$ en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el $3,2\%$ - $15,6\%$ en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia.

Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el $3,5\%$ de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un $0,9\%$ en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: $2,9\%$ en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo.

Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin ($6,2\%$) y de antraciclina más placebo ($6,0\%$). En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m². En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1$ % de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4$ % de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor <2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes Ancianos

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes >65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (>65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica
Infecciones e infestaciones		
Fascitis necrotizante ^{1, 2}	Rara	107
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad ^{2, 4}	Desconocida	81
Reacciones a la infusión ³	Desconocida	81
Trastornos del sistema nervioso		
Encefalopatía hipertensiva ^{3, 4}	Muy rara	35
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ²	Rara	36
Trastornos vasculares		
Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2, 4}	Desconocida	71, 72
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Perforación del tabique nasal	Desconocida	49
Hipertensión pulmonar	Desconocida	55
Disfonía	Frecuente	66
Trastornos gastrointestinales		
Úlcera gastrointestinal	Desconocida	82
Trastornos hepato biliares		
Perforación de la vesícula biliar	Desconocida	101
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Osteonecrosis de mandíbula ⁵	Desconocida	87
Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6, 7}	Desconocida	118
Trastornos congénitos, familiares y genéticos		
Anomalías fetales ⁸	Desconocida	115

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

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.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

Interacciones:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Avastin (bevacizumab). No hubo

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diferencias estadística o clínicamente significativas en el aclaramiento del bevacizumab entre los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia y los tratados con Avastin en asociación con interferón α -2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos

No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón α -2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede manifestarse por fragmentación eritrocítica, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observó también hipertensión arterial (incluidas las crisis hipertensivas), concentración de creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos eventos adversos revirtieron tras retirar el bevacizumab y el maleato de sunitinib

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

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

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

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.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

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

Tratamiento de primera línea del CPNM en combinación con quimioterapia que incluya algún derivado del platino

Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad. Consúltese la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

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

Cáncer epitelial de ovario -- Estadío III y IV

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán (en Ensayos clínicos/Eficacia, Estudio GOG-0240, se presenta más información sobre los regímenes de quimioterapia).

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

Pautas posológicas especiales

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201161946
- Información para prescribir CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201161946

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo a información reciente publicada con respecto a la real eficacia del principio activo del producto de la referencia en la indicación: “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.”, el interesado debe justificar el balance riesgo beneficio a la luz del estado del arte en esta indicación.

Adicionalmente, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.6 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 400 mg/16 mL

Expediente : 19956001
Radicado : 20201161927 / 20201171132
Fecha : 22/09/2020
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:
Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Cáncer epitelial de ovario

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

Cáncer cervicouterino

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

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

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

Precauciones y advertencias:

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo elevado de perforación gastrointestinal y de perforación de la vesícula biliar. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas enterovaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Avastin.

Hemorragia

En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

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

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, en pacientes con coagulopatía adquirida o en pacientes que antes de iniciar la administración de Avastin reciben dosis plenas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufrieron una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin tuvieron mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior a dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (endoftalmitis infecciosa y otras afecciones inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no aprobado de Avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con antecedentes recientes de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Hipertensión

Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo convencional ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR)

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

Tromboembolia arterial

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

Los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolia arterial corren un riesgo elevado de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir eventos de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos venosos.

Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con eventos tromboembólicos de grado ≤ 3 .

Insuficiencia cardíaca congestiva

En estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas fueron desde disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta ICC sintomática con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente o ICC preexistente, exige especial precaución.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente, no se elevó la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo de antraciclina más bevacizumab en comparación con los pacientes que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, los eventos de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

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

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de las heridas con desenlace mortal.

El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4 % de los pacientes tratados con Avastin. En caso de síndrome nefrótico, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Avastin.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia ovárica / Fecundidad

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

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado 2.6.2 Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

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

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

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos.

Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)	Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia ≥2 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)		Reacciones de todos los grados (diferencia ≥10 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrimación aumentada
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis Tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalgia	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodismetasia palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda	Artralgia
Trastornos del aparato urinario		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico	
Exploraciones complementarias			Disminución del peso

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

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

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica. La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

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

Hemorragia

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCICTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3$ % con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3$ % de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en < 1 % de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia

- Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3\%$ (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8\%$ (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del $2,8\%$ - $17,3\%$ en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el $3,2\%$ - $15,6\%$ en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia.

Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8$ % de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6$ % de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un 0,9% en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo.

Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin (6,2%) y de antraciclina más placebo (6,0%). En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m². En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1\%$ de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4\%$ de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes Ancianos

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes > 65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (> 65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización



Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica
Infecciones e infestaciones		
Fascitis necrotizante ^{1,2}	Rara	107
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad ^{2,4}	Desconocida	81
Reacciones a la infusión ³	Desconocida	81
Trastornos del sistema nervioso		
Encefalopatía hipertensiva ^{3,4}	Muy rara	35
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ²	Rara	36
Trastornos vasculares		
Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2,4}	Desconocida	71, 72
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Perforación del tabique nasal	Desconocida	49
Hipertensión pulmonar	Desconocida	55
Disfonía	Frecuente	66
Trastornos gastrointestinales		
Úlcera gastrointestinal	Desconocida	82
Trastornos hepato biliares		
Perforación de la vesícula biliar	Desconocida	101
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Osteonecrosis de mandíbula ⁵	Desconocida	87
Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6,7}	Desconocida	118
Trastornos congénitos, familiares y genéticos		
Anomalías fetales ⁸	Desconocida	115

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a una meningoencefalitis; Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

Interacciones:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Avastin (bevacizumab). No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en el aclaramiento del bevacizumab entre los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia y los tratados con Avastin en asociación con interferón α -2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón α -2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede manifestarse por fragmentación eritrocítica, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observó también hipertensión arterial (incluidas las crisis hipertensivas), concentración de creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos eventos adversos revirtieron tras retirar el bevacizumab y el maleato de sunitinib

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

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

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

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

Tratamiento de primera línea del CPNM en combinación con quimioterapia que incluya algún derivado del platino

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad. Consúltese la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

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

Cáncer epitelial de ovario -- Estadío III y IV

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán (en Ensayos clínicos/Eficacia, Estudio GOG-0240, se presenta más información sobre los regímenes de quimioterapia).

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

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201161927
- Información para prescribir CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201161927

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo a información reciente publicada con respecto a la real eficacia del principio activo del producto de la referencia en la indicación: “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.”, el interesado debe justificar el balance riesgo beneficio a la luz del estado del arte en esta indicación.

Adicionalmente, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.7 TRULICITY® 0.75 mg/0,5 mL

Expediente : 20091274
Radicado : 20201184050
Fecha : 08/10/2020
Interesado : Eli Lilly & Company

Composición:

Cada 0.5 mL contiene 0.75 mg de Dulaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

-Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones

-En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa- Cuantitativa.

Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post- comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Deshidratación

En pacientes tratado con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es limitada.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dulaglutida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dulaglutida durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si dulaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en los lactantes. No se debe emplear dulaglutida durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de dulaglutida sobre la fertilidad en humanos. En ratas no se produjeron efectos directos en el apareamiento o la fertilidad tras el tratamiento con dulaglutida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TRULICITY® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa TRULICITY® en combinación con sulfonilurea o insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquina.

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

Reacciones adversas gastrointestinales

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardiaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales.

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4- 6 semanas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dulaglutida se debe utilizar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos orales que requieran una absorción gastrointestinal rápida. Para algunas formulaciones de liberación prolongada, la exposición a este tipo de fármacos puede verse ligeramente aumentada debido a una mayor liberación como consecuencia de un periodo de tiempo prolongado en el estómago.

Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la C_{max} de paracetamol del 36% y del 50% respectivamente y la mediana del t_{max} se produjo más tarde (3 y 4 horas respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC (0-12), C_{max} ni t_{max} de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

Atorvastatina

La C_{max} y AUC (0-∞) de atorvastatina y su metabolito mayor o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de t_{1/2} de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global (AUC_T) y t_{max} de digoxina. C_{max} disminuyó hasta un 22%. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o C_{max} de lisinopril. Los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el t_{max} de lisinopril. Cuando una dosis única de dulaglutida se administró con metoprolol, el AUC y C_{max} de metoprolol aumentaron un 19% y 32% respectivamente. Aunque el t_{max} de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo.

Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C_{max} del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras una administración con dulaglutida; C_{max} del enantiómero S de warfarina disminuyó un 22%. AUC_{INR} aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR_{max} por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (t_{INRmax}) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t_{max} de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg / etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en C_{max} del 26% y 13% y retrasos en el t_{max} de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

Metformina

Tras la administración de múltiples dosis de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del AUC_T de metformina de hasta un 15% y un descenso de C_{max} de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en t_{max}. Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

Sitagliptina

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de dulaglutida, el AUC (0- τ) y C_{max} de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El t_{max} de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80% de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y C_{max} en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de t_{max} aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4 (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana. Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de TRULICITY® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con TRULICITY® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a \geq 15 mL/min/1,73 m²].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello TRULICITY® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

TRULICITY® está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible si faltan 3 días (72 horas) o más para la siguiente dosis programada. Si faltan menos de 3 días (72 horas) para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 horas) antes o más.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020) allegado mediante radicado No. 20201184050
- Información para prescribir CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020) allegado mediante radicado No. 20201184050
- Instructivo de uso CDL30MAR2017 PTC v1.0 (13Jul19) allegado mediante radicado No. 20201184050

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado presentar informe de los estudios de seguimiento en desarrollo, los cuales buscan mejorar información de seguridad en particular en relación con la posible asociación del medicamento con cáncer de tiroides y páncreas.

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.8 TRULICITY® 1.5 mg/0,5 mL

Expediente : 20079057
Radicado : 20201184057
Fecha : 08/10/2020
Interesado : Eli Lilly & Company

Composición:

Cada 0.5 mL contiene 1.5 mg de Dulaglutida

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa.

Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Deshidratación

En pacientes tratado con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es limitada.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dulaglutida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dulaglutida durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si dulaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en los lactantes. No se debe emplear dulaglutida durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de dulaglutida sobre la fertilidad en humanos. En ratas no se produjeron efectos directos en el apareamiento o la fertilidad tras el tratamiento con dulaglutida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TRULICITY® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa TRULICITY® en combinación con sulfonilurea o insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardiaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4- 6 semanas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dulaglutida se debe utilizar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos orales que requieran una absorción gastrointestinal rápida. Para algunas formulaciones de liberación

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongada, la exposición a este tipo de fármacos puede verse ligeramente aumentada debido a una mayor liberación como consecuencia de un periodo de tiempo prolongado en el estómago.

Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la C_{max} de paracetamol del 36% y del 50% respectivamente y la mediana del t_{max} se produjo más tarde (3 y 4 horas respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC (0-12), C_{max} ni t_{max} de paracetamol.

No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

Atorvastatina

La C_{max} y AUC (0-∞) de atorvastatina y su metabolito mayor o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de t_{1/2} de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global (AUC_T) y t_{max} de digoxina. C_{max} disminuyó hasta un 22%. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o C_{max} de lisinopril. Los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el t_{max} de lisinopril. Cuando una dosis única de dulaglutida se administró con metoprolol, el AUC y C_{max} de metoprolol aumentaron un 19% y 32% respectivamente. Aunque el t_{max} de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo.

Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C_{max} del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras una administración con dulaglutida; C_{max} del enantiómero S de warfarina disminuyó un 22%. AUC_{INR} aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR_{max} por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (t_{INRmax}) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t_{max} de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestinato 0,18 mg / etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en C_{max} del 26% y 13% y retrasos en el t_{max} de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

Metformina

Tras la administración de múltiples dosis de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del AUC_τ de metformina de hasta un 15% y un descenso de C_{max} de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en t_{max}. Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de dulaglutida, el AUC (0-τ) y C_{max} de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El t_{max} de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80% de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y C_{max} en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de t_{max} aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4 (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana. Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de TRULICITY® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con TRULICITY® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 mL/min/1,73 m²].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello TRULICITY® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

TRULICITY® está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible si faltan 3 días (72 horas) o más para la siguiente dosis programada. Si faltan menos de 3 días (72 horas) para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 horas) antes o más.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020) allegado mediante radicado No. 20201184057
- Información para prescribir CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020) allegado mediante radicado No. 20201184057

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Instructivo de uso CDL30MAR2017 PTC v1.0 (13Jul19) allegado mediante radicado No. 20201184057

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado presentar informe de los estudios de seguimiento en desarrollo, los cuales buscan mejorar información de seguridad en particular en relación con la posible asociación del medicamento con cáncer de tiroides y pancreas.

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.9 TIMOGLOBULINA® 25 mg POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 113757
Radicado : 20201185298
Fecha : 09/10/2020
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición:

Cada vial contiene 25mg de Inmunoglobulina de Conejo Antitimocitos Humanos

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Inmunosupresión en trasplante: prevención y tratamiento del rechazo del injerto.

-Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, después del trasplante de células madre hematopoyéticas.

-Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente.

-Hematología: tratamiento de la aplasia medular (anemia aplásica)

Contraindicaciones:

La timoglobulina está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las proteínas de conejo o a alguno de los excipientes del producto
- Infecciones agudas activas o crónicas, que contraindicarían una inmunosupresión adicional

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones inmunomediadas

En casos raros, se han reportado reacciones inmunomediadas serias con el uso de Timoglobulina y consisten en anafilaxis o síndrome de liberación de citosinas severo (SLCS) Muy raras veces, se ha reportado anafilaxis fatal (Sección Reacciones Adversas). Si ocurre una reacción anafiláctica, se debe suspender inmediatamente la infusión y se debe iniciar

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el tratamiento de urgencia apropiado. Otra administración de Timoglobulina a un paciente que tiene una historia de anafilaxis a la Timoglobulina se debe realizar solamente después de atenta consideración.

Las reacciones asociadas con infusión (RAI) severas agudas son consistentes con SLCS atribuidas a la liberación de citocinas por monocitos y linfocitos activados². En casos raros, estas reacciones reportadas están asociadas con eventos cardio-respiratorios serios o con muerte.

Infección

La timoglobulina se usa normalmente en combinación con otros agentes inmunosupresores. Infecciones (bacterianas, micóticas, virales, y protozoarias), reactivación de la infección (particularmente citomegalovirus [CMV], y sepsis, se han reportado después de administración de Timoglobulina en combinación con múltiples agentes inmunosupresores. En casos raros, estas infecciones han sido fatales.

Precauciones

Generales

La dosificación apropiada de Timoglobulina es diferente de la dosificación de otras inmunoglobulinas antitimocíticas (ATG), ya que la composición y las concentraciones de proteína varían dependiendo de la fuente de ATG utilizada (diferente potencia). Por consiguiente, los médicos deben ejercer precaución para garantizar que la dosis formulada sea apropiada para el producto ATGc que se está administrando.

La Timoglobulina se debe utilizar bajo estricta supervisión del médico en un medio hospitalario, y los pacientes deben monitorearse cuidadosamente durante las infusiones. Las reacciones asociadas con la infusión (RAI) podrán ocurrir luego de la administración de Timoglobulina y podrán presentarse ya en la primera o segunda infusión durante el curso del tratamiento con Timoglobulina.

El estricto cumplimiento de la dosificación recomendada y el tiempo de infusión podrán reducir la incidencia y severidad de las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Además, la reducción de la tasa de infusión podrá minimizar muchos de estas RAI. La pre-medicación con antipiréticos, corticosteroides, y/o anti-histaminas podrá disminuir tanto la incidencia como la severidad de estas reacciones adversas.

Las tasas rápidas de infusión han estado asociadas con reportes de casos consistentes con el síndrome de liberación de citosinas (SLCS). En casos raros, SLCS severo podrá ser fatal.

Efectos Hematológicos

La trombocitopenia y/o leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) se han identificado y son reversibles luego de ajustes de dosis. Cuando la trombocitopenia y/o la leucopenia no son parte de la enfermedad principal o asociada con la condición para la cual se está administrando la Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de dosis:

- Una reducción de la dosis debe considerarse si el recuento plaquetario está entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de glóbulos blancos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³.
- Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Timoglobulina si ocurre trombocitopenia persistente y severa (<50.000 células/mm³) o se desarrolla leucopenia (<2.000 células/mm³).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los recuentos de glóbulos blancos y de plaquetas se deben monitorear durante y después de la terapia con Timoglobulina.

Infección

Las infecciones, la reactivación de la infección y la sepsis se han reportado después de administración de Timoglobulina con múltiples agentes inmunosupresores. Se recomienda monitoreo cuidadoso y apropiada profilaxis infectiva del paciente.

Malignidad

El uso de agentes inmunosupresores, incluyendo Timoglobulina podrá aumentar la incidencia de malignidades, incluyendo linfoma o trastornos linfoproliferativos (que podrán ser viralmente mediados). Estos eventos algunas veces han estado asociados con resultado fatal. (Ver Sección Reacciones Adversas).

Consideraciones Especiales de la Infusión con Timoglobulina

Como con cualquier infusión, las reacciones en el sitio de la infusión pueden ocurrir y podrán incluir dolor, inflamación y eritema.

La vía de administración recomendada de Timoglobulina es la infusión intravenosa utilizando una vena de flujo alto, pero puede administrarse a través de una vena periférica. Cuando se administra Timoglobulina a través de una vena periférica, el uso concomitante de heparina e hidrocortisona en una solución de infusión de cloruro de sodio al 0.9% podrá minimizar el potencial de tromboflebitis superficial y trombosis de vena profunda. La combinación de Timoglobulina, heparina e hidrocortisona en una infusión de solución de dextrosa se ha observado que se precipita y no se recomienda.

Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas luego de terapia con Timoglobulina no se ha estudiado, por tanto, la inmunización con vacunas vivas atenuadas no se recomienda en pacientes que han recibido recientemente Timoglobulina.

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia se utiliza cuando es pertinente:

Muy comunes > 10%, Comunes > 1 y <10%, No comunes >0.1 y <1% Raras > 0.01 y <0.1%; muy raras <0.01%. No conocidas (no se pueden estimar de los datos existentes)

Infecciones e infestaciones

- Infección (incluyendo la reactivación de la infección)
- Septicemia
(Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES – Reacción mediadas inmunes)
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)
- Trastorno linfoproliferativo
- Linfomas (Los cuales pueden estar mediados viralmente)
- Neoplasias malignas (Tumores sólidos) (Ver PRECAUCIONES – Malignidad)

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

- Neutropenia febril
- Coagulopatía intravascular diseminada

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

- Síndrome de liberación de citocinas (SLCS)

Los informes posteriores a la comercialización de SLCS severos que se han asociado con la disfunción cardiorrespiratoria (incluyendo hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria aguda [ARDS], edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia y/o muerte).

- Reacción anafiláctica
- Enfermedad del suero (incluyendo reacciones como fiebre, erupción cutánea, urticaria, artralgia y/o mialgia). La enfermedad del suero tiende a ocurrir de 5 a 15 días después del inicio de la terapia con Timoglobulina. Los síntomas suelen ser auto-limitados o se resuelven rápidamente con el tratamiento con corticosteroides.

Trastornos hepatobiliares

- Transaminasas elevadas

Durante la administración de Timoglobulina también se reportaron elevaciones reversibles transitorias en las transaminasas sin signos o síntomas clínicos.

- Lesión hepatocelular
- Hepatotoxicidad
- Insuficiencia hepática (Se han reportado casos secundarios a la hepatitis alérgica y reactivación de la hepatitis en pacientes con enfermedad hematológica y/o trasplantes de células madre como factores de desviación).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- Reacciones relacionadas con la infusión (Reacciones asociadas con la Infusión (RAI))

Manifestaciones clínicas de la IAR han incluido algunos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, escalofríos/rigidez, disnea, náuseas/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, erupción cutánea, urticaria, y/o dolor de cabeza.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El esquema posológico depende de la indicación propuesta, del régimen de administración y de la posible asociación con otros inmunosupresores. Las siguientes recomendaciones pueden servir de referencia. Se puede interrumpir el tratamiento sin reducción progresiva de la dosis.

- Inmunosupresión en trasplante:

- Prevención del rechazo agudo de injertos:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1 a 1,5 mg/kg/día durante 2 a 9 días luego del trasplante renal, pancreático o hepático y durante 2 a 5 días luego del trasplante de corazón, correspondiente a una dosis acumulativa de 2 a 7,5 mg/kg en caso de trasplante cardíaco y de 2 a 13,5 mg/kg para otros órganos.

• Tratamiento del rechazo agudo de injertos:

1,5 mg/kg/día durante 3 a 14 días, correspondiente a una dosis acumulativa de 4,5 a 21 mg/kg.

-Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica:

En caso de trasplante de injertos (médula ósea o células madre hematopoyéticas de sangre periférica) procedentes de donantes relacionados no HLA idénticos o de donantes no relacionados HLA idénticos, se recomienda en pacientes adultos administrar Timoglobulina como tratamiento preliminar a razón de 2,5 mg/kg/día desde el día -4 hasta el día -2 o -1, correspondiente a una dosis acumulativa de 7,5 a 10 mg/kg.

-Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente:

La posología debe definirse en función de cada caso. Normalmente está comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día durante 5 días.

-Tratamiento de aplasia medular:

2,5 a 3,5 mg/kg/día durante 5 días consecutivos, correspondiente a una dosis acumulativa de 12,5 a 17,5 mg/kg.

La indicación de este medicamento en la aplasia medular no se ha establecido en ensayos clínicos controlados.

Ajustes de la dosis

Se han observado trombocitopenia y/o leucopenia (particularmente linfopenia y neutropenia) que son reversibles después de ajustar la dosis. Cuando la trombocitopenia y/o leucopenia no formen parte de la enfermedad subyacente o no estén asociadas a la enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de la dosis:

- Se debe considerar la reducción de la dosis si el recuento de plaquetas está entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de leucocitos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³;
- Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Timoglobulina si se produce trombocitopenia severa y persistente (<50.000 células/mm³) o si aparece leucopenia (<2.000 células/mm³).

Administración

La Inmunoglobulina de conejo antitimocítica humana se administra habitualmente como parte de un protocolo terapéutico en combinación con varios agentes inmunosupresores.

Se deben administrar las dosis necesarias de corticoides y antihistamínicos intravenosos antes de la infusión de Inmunoglobulina de conejo antitimocítica humana

La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente. Infundir lentamente en una vena de gran calibre. Adaptar la velocidad de infusión de manera que la duración total de la infusión no sea inferior a 4 horas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS V1 + v02 LRC del 16-julio-2015 allegado mediante radicado No. 20201185298
- Información para prescribir CCDS V1 + v02 LRC del 16-julio-2015 allegado mediante radicado No. 20201185298

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.10 COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20201185376
Fecha : 09/10/2020
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placas

Cosentyx está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)/EspAax sin daño radiográfico

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad severas a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx, la mayoría de las cuales fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) activa, pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con EII activa que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Individuos alérgicos al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada)

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de Cosentyx contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos alérgicos al látex.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos.

En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tabla 1** Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente

1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de Secukinumab o el placebo durante un período de hasta 12 semanas.

2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados**Infecciones e infestaciones**

Candidiasis mucocutánea

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumábcos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumábcos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Interacciones:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial sin que se observaran interacciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Polvo para solución inyectable

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. Antes de administrarlo, es necesario disolver el polvo para reconstituir la solución. Las instrucciones completas figuran en el apartado Instrucciones de uso y manipulación.

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto NPI del 23 Sep 2019 allegado mediante radicado No. 20201185376
- Información para prescribir NPI del 23 Sep 2019 allegado mediante radicado No. 20201185376
- Declaración sucinta NSS v2.4 del 23 Sep 2019 allegado mediante radicado No. 20201185376

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala remite al interesado al concepto del numeral 3.4.2.6 de la presente Acta y por tanto solicita ajustar el inserto, información para prescribir y declaración sucinta en lo atinente a las indicaciones allí conceptuadas.

3.6.11 NEULASTIM® Solución Inyectable 6 mg/0,6 mL

Expediente : 19959519
Radicado : 20201187165
Fecha : 13/10/2020
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada 0.6 ml contiene 6 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por *E. coli* o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Neulastim en LMA; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides *in vitro* y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neulastim administrado en pacientes < 55 años con LMA de novo con citogenética t.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), en particular neumonía intersticial, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del Síndrome de Dístres Respiratorio Agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Error de medicación como resultado de falla del dispositivo

Existe un riesgo de error de medicación, especialmente de una dosis parcial o la pérdida de dosis de pegfilgrastim, en caso de que se presente una falla o mal funcionamiento con el On-body Injector. En caso de una dosis parcial o perdida, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar eventos como neutropenia, neutropenia febril y/o infección que si la dosis se hubiera entregado de forma correcta. El profesional de la salud debe asegurarse de que el paciente reciba una capacitación adecuada acerca del On-body Injector y entienda que si sospecha de una falla o mal funcionamiento del dispositivo, el paciente debe informar inmediatamente a un profesional de la salud pues puede necesitar una dosis de reemplazo. En el inserto del empaque se proporcionan instrucciones de uso completas para los profesionales de la salud y los pacientes.

Aortitis

Se han reportado casos de aortitis en pacientes recibiendo pegfilgrastim, en ocasiones con signos y síntomas generalizados como fiebre y aumento de marcadores inflamatorios. Considere la presencia de aortitis en pacientes que desarrollen estos signos y síntomas sin etiología conocida.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vasculosa.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim.

Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos. Neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Neulastim contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

El On-body Injector de Neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

Reacciones adversas:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor óseo (muy frecuente $[\geq 1/10]$) y dolor musculoesquelético (frecuente $[>1/100$ a $1/10]$). El dolor óseo fue generalmente de intensidad leve a moderada, transitorio y en la mayoría de los pacientes puede ser controlado con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o subsecuentes con Neulastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuentes $[\geq 1/1.000$ a $< 1/100]$). En pacientes en tratamiento con Neulastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuentes).

Síndrome de Fuga Capilar, el cual puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, se ha notificado como poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos fatales, tras la administración de pegfilgrastim.

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en SDRA, potencialmente mortal.

Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Tabla de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitosis ¹	Crisis de células falciformes ² ; Esplenomegalia ² ; Ruptura esplénica ²		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Elevación del ácido úrico		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ¹	Aortitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo ² ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar) Hemoptisis	Hemorragia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Náusea ¹				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis de contacto ¹	Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) ^{1,2} ; Vasculitis cutánea ^{1,2}		
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo;	Dolor músculo-esquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello)			

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en el sitio de la inyección ¹ Reacciones en el sitio de aplicación ¹ Dolor torácico no cardíaco	Reacciones en el sitio de la inyección ²		
Exploraciones complementarias			Elevaciones en la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ ; Elevaciones transitorias en las pruebas de función hepática para ALT o AST ¹		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis ²		

¹ Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" abajo.

² Esta reacción adversa se ha identificado en la monitorización post-comercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron Neulastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos poco frecuentes de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas malignas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado acontecimientos poco frecuentes de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neulastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben Neulastim. De forma inicial o en tratamientos posteriores con Neulastim, se han notificado reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo eritema (poco frecuente), así como también dolor en el sitio de inyección (frecuente).

Se han notificado reacciones en el sitio de aplicación (incluidos eventos como hemorragia, dolor, malestar, hematomas, y eritema) con el uso del On-body Injector.

Se han notificado dermatitis de contacto y reacciones locales en la piel como rash, prurito, y urticaria con el uso del On-body Injector, lo que indica posiblemente una reacción de hipersensibilidad al adhesivo.

Se han notificado casos frecuentes de leucocitosis (Recuento de Glóbulos Blancos > 100 x 10⁹/L).

Elevaciones reversibles leves a moderadas en ácido úrico y en fosfatasa alcalina, sin efectos clínicos asociados; y elevaciones reversibles leves a moderadas en lactato deshidrogenasa, sin efectos clínicos asociados, fueron poco frecuentes en pacientes tratados con Neulastim después de la quimioterapia citotóxica.

Se observó de manera muy frecuente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado elevaciones poco frecuentes en las pruebas de la función hepática de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y retornan al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar durante la postcomercialización con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que reciben múltiples quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños menores, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad, entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue dolor óseo.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, Neulastim debe administrarse al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos, Neulastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Neulastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes.

En modelos animales la administración simultánea de Neulastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de Neulastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizado estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado una interacción de Neulastim con cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Neulastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

La dosis recomendada de Neulastim es de 6 mg (una jeringa prellenada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Método de administración

Neulastim se administra subcutáneamente a través de una jeringa prellenada para uso manual o a través de su uso con el On-body Injector de Neulastim, el cual es co-empacado con una jeringa prellenada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Neulastim 6 mg solución inyectable en jeringa prellenada con el On-body Injector

El On-body Injector se debe llenar utilizando la jeringa prellenada coempacada. El On-body Injector se debe aplicar sobre piel intacta, no irritada en la parte posterior del brazo o sobre el abdomen. La parte posterior del brazo solo se debe usar si se dispone de un cuidador que monitoree el estado del On-body Injector. Aproximadamente 27 horas después de que se haya aplicado el On-body Injector sobre la piel del paciente, Neulastim será administrado durante 45 minutos aproximadamente. Una vez que el On-body Injector esté lleno, debe usarse inmediatamente y se puede usar el mismo día que la administración de la quimioterapia citotóxica, siempre y cuando se tome el tiempo de administración para asegurar que el On-body Injector entregue Neulastim al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica.

El On-body Injector solo se debe usar con la jeringa prellenada coempacada. Dicha jeringa prellenada que viene en el mismo empaque contiene solución adicional para compensar el líquido residual retenido en el On-body Injector después de la entrega.

Si la jeringa prellenada coempacada con el On-body Injector se usa para administrar manualmente una inyección subcutánea, el paciente recibirá más de la dosis recomendada.

Si la jeringa prellenada para administración manual se usa con el On-body Injector, el paciente puede recibir menos de la dosis recomendada.

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Neulastim en niños. En secciones posteriores se describen los datos disponibles, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión No. 5 de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20201187165
- Información para prescribir Versión No. 5 de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20201187165
- Instructivo de uso Profesional de la Salud y paciente Versión No. 3 de abril de 2020 allegado mediante radicado No. 20201187165

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en la información para prescribir, sección reacciones adversas, lo relacionado con Síndrome de Stevens Johnson.

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.12 BOTOX® 200 U

Expediente : 20019432
Radicado : 20201187617
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Allergan de Colombia S.A

Composición:

Cada vial contiene 200 unidades de Toxina Botulinica Tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina pre-sináptica:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Torticolis espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

BOTOX® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). BOTOX® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).

Precauciones y advertencias:

General

La anatomía relevante y cualesquiera alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar BOTOX®. Debe evitarse la inyección de BOTOX® en estructuras anatómicas vulnerables.

Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con BOTOX® inyectado directamente en las glándulas salivares, la región oro-lingualfaringea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían preexistencia de disfagia o debilidad significativa.

Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de BOTOX® cerca del tórax. Es necesario tener precaución al inyectarlo cerca del pulmón, particularmente de los ápices.

Se deberá tener precaución al usar BOTOX® en presencia de inflamación en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s) o cuando haya debilidad excesiva o atrofia en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, Ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad tales como, anafilaxis y enfermedad del suero han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. De

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia médica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. La causalidad de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Trastornos Neurológicos Preexistentes:

Se deberá tener precaución extrema al administrar BOTOX® a individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (incluyendo disfagia severa y afectación respiratoria), al recibir dosis típicas de BOTOX®. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos, conocidos o no conocidos, de la conjunción neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha hecho necesario colocar un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Efectos adversos distantes del sitio de inyección:

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para BOTOX® y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los efectos de la toxina sean observados en lugares distantes del sitio de inyección. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, disfagia, trastornos del habla y de la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los predispondrían a padecer dichos síntomas, incluyendo a adultos tratados para espasticidad y otras condiciones, y en pacientes que son tratados con dosis elevadas. La dificultad para deglutir y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con BOTOX®.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular:

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de BOTOX®, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con BOTOX®.

Crisis Convulsivas:

Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos



eventos y la inyección con BOTOX® no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A pueden reducir la efectividad del tratamiento con BOTOX® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos se puede minimizar inyectando las dosis efectivas más bajas, administradas con el mayor intervalo posible entre inyecciones.

Albúmina Humana:

Este producto contiene albumina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donantes y manufactura del producto, este conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) también es considerado como extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD en asociación con la albúmina.

Blefaroespasma/ Espasmo hemifacial:

La reducción del parpadeo después de la inyección de BOTOX® en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del párpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo:

BOTOX® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de BOTOX® en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo. Durante la administración de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación retinal, como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita. También se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada ("past-pointing"). Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Distonía Cervical:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.

Las inyecciones en el elevador de la escapula pueden asociarse con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia. La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimento y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de BOTOX®.

Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

BOTOX® es un tratamiento para espasticidad focal que solo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito reemplazar dichas opciones de tratamiento. No es probable que BOTOX® sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

No se debe usar BOTOX® para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción en el tono muscular produzca una función mejorada (por ejemplo, mejora en la marcha), o mejoría de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor) o facilite los cuidados que se le prestan al paciente.

Se debe proceder con cautela cuando se tratan pacientes con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular los cuales pueden correr un mayor riesgo de sufrir caídas. Se debe proceder con cautela cuando se usa BOTOX® para el tratamiento de la espasticidad focal en las extremidades inferiores en pacientes geriátricos que han sufrido un accidente cerebrovascular con comorbilidades significativas y solo se debe iniciar el tratamiento si se considera que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presentan debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica:

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con BOTOX® deberá ser evitado en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que BOTOX® relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos apropiadamente capacitados y en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo que se llegara a presentar asociado con el procedimiento.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis primaria de las axilas: Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Disfunción de la vejiga

Se debe tener las precauciones médicas adecuadas al realizar la cistoscopia. En pacientes que no están cateterizados, el volumen de orina residual después de evacuar debe evaluarse 2 semanas después del tratamiento y periódicamente como es medicamento apropiado hasta 12 semanas.

A los pacientes se les debe instruir para que contacten su médico en caso de experimentar dificultades al evacuar ya que puede ser necesaria la cateterización. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar cateterización post-tratamiento, en caso que se requiera.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor

En estos pacientes, se puede presentar disreflexia autonómica asociado con el procedimiento, la cual podría hacer necesaria una terapia médica pronta.

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Arrugas en la parte superior del rostro – frente, canto lateral y glabellares: La reducción del parpadeo causada por la inyección de BOTOX® en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con BOTOX® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa, o imposibilidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares extendiéndolas físicamente.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica:

Consulte las Advertencias y Precauciones precedentes, las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares.

Reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección.

El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonia, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo.

Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección. Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar. Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses. En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-cego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria. La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo. No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.* *Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, parestia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmos.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

Interacciones:

En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Vía de administración:

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

Dosificación y Grupo etario:

General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término "Unidad" (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmos,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmó:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmó no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmó unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral	2.0	1-2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

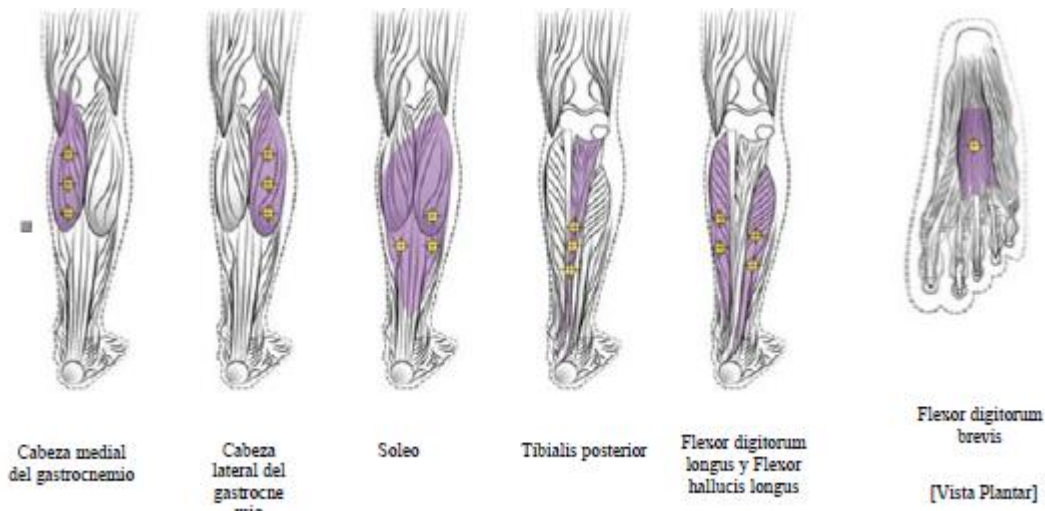
Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosis total; Número de Sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracrικοideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cartílago cricoides para posicionarla detrás e la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes descontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).

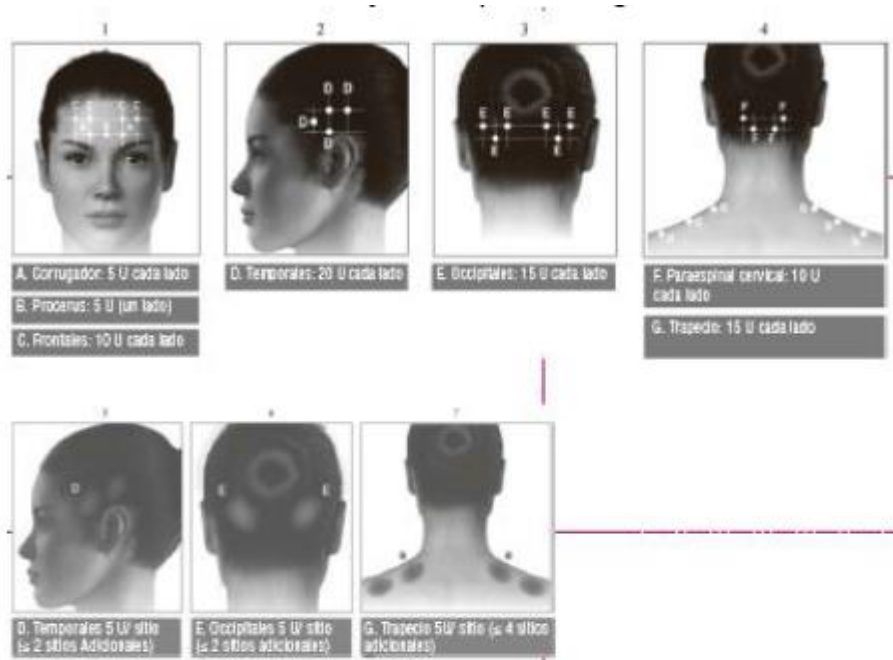


Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada
	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)

Trapecio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

^b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evitense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el medico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;

- Uso de orientación EMG según sea apropiado;

- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar inserto actualizando la indicación “Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.”

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.13 ERBITUX®

Expediente : 19953428
Radicado : 20201190136
Fecha : 16/10/2020
Interesado : Merck S.A

Composición:

Cada ml contiene 5 mg de Cetuximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Erbixux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen RAS de tipo nativo.

- en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.

- como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Erbixux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

- en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica

Contraindicaciones:

Erbixux® está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas (grados 3 o 4; Instituto Nacional de Cáncer de E.U.A – Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; CTCAE) provocadas por cetuximab.

La combinación de Erbitux con productos quimioterápicos conteniendo oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con RAS mutado en base a los ensayos comerciales disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento combinado, deben considerarse las contraindicaciones para el uso concomitante de agentes quimioterápicos o radioterapia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo anafilácticas.

Reacciones severas relacionadas con la perfusión incluyendo reacciones anafilácticas, pueden ocurrir comúnmente y en algunos casos con desenlace fatal.

La ocurrencia de reacciones serias relacionadas con la perfusión requiere discontinuación inmediata y permanente de la terapia con cetuximab y puede ser necesario tratamiento de emergencia. Algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafiláctica o anafilactoide o representar un síndrome de liberación de citoquina (CRS).

Los síntomas pueden presentarse durante la primera perfusión y hasta varias horas después o con infusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de una aparición tan tardía y darles instrucciones de consultar a su médico si se presentaran síntomas o signos de reacciones relacionadas con la perfusión.

Los síntomas pueden incluir broncoespasmo, urticaria, aumento o descenso de la presión arterial, pérdida de conciencia o shock. En casos raros, se ha observado angina de pecho, infarto de miocardio o paro cardíaco.

Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir tan pronto como dentro de unos pocos minutos de la primera perfusión, por ejemplo, debido a reacción cruzada de anticuerpos IgE con cetuximab. Estas reacciones están comúnmente asociadas con broncoespasmo y urticaria. Ellas pueden ocurrir a pesar del uso de pre medicación.

El riesgo de reacciones anafilácticas está muy aumentado en pacientes con historial de alergia a la carne roja o picaduras de garrapatas o resultados positivos de las pruebas de anticuerpos IgE contra cetuximab (α -1-3galactosa).

En esos pacientes cetuximab debería ser administrado solo luego de una evaluación del riesgo beneficio, incluyendo tratamientos alternativos, y solo bajo supervisión cercana de un personal bien entrenado y con equipo de resucitación listo.

La primera dosis debe ser administrada lentamente y la velocidad no debe exceder los 5mg/mL mientras que todos los signos vitales son monitoreados cercanamente por al menos 2 horas.

Si durante la primera perfusión, una reacción relacionada con la perfusión si ocurre dentro de los primeros 15 minutos, la perfusión debería ser detenida. Una evaluación cuidadosa del riesgo beneficio debe ser realizada teniendo en consideración si el paciente se ha realizado anticuerpos IgE antes de que se de la perfusión subsecuente.

Si una reacción relacionada con la perfusión se desarrolla más tarde durante la perfusión, o en una perfusión subsecuente un manejo más profundo dependerá en su gravedad:

- a) Grado 1: continuar perfusión lenta bajo supervisión cercana
- b) Grado 2: continuar con perfusión lenta y administrar tratamiento inmediatamente para los síntomas.
- c) Grado 3 y 4: Detener la perfusión inmediatamente, tratar los síntomas vigorosamente y contraindicar el uso posterior de cetuximab.

El síndrome de liberación de citoquina (CRS) ocurre típicamente una hora luego de la perfusión y se asocia con menos frecuencia con broncoespasmo y urticaria. CRS normalmente es más grave en relación con la primera perfusión.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones leves a moderadas relacionadas con la perfusión son muy comunes incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos o disnea que ocurren en una relación temporal cercana principalmente a la primera perfusión de cetuximab.

Si el paciente experimenta reacción relacionada con la perfusión leve a moderada, la velocidad de perfusión puede ser disminuida. Se recomienda mantener esta menor velocidad de perfusión en las perfusiones subsecuentes.

Se requiere un monitoreo cercano de los pacientes, particularmente durante la primera administración.

Se recomienda tener atención especial con los pacientes con estado funcional reducido y patología cardiopulmonar preexistente.

Trastornos respiratorios

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), incluidos casos mortales, perteneciendo la mayoría de los pacientes a la población japonesa.

Fueron frecuentes en los casos mortales factores de contribución o confusión, como quimioterapia concomitante que demostró estar asociada con la ILD, y enfermedades pulmonares preexistentes. Se debe supervisar cuidadosamente a dichos pacientes. En el caso de presentarse síntomas (como disnea, tos o fiebre) o hallazgos radiográficos que sugieran ILD, se debe realizar una investigación diagnóstica de forma rápida.

Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la administración de Erbitux® y el paciente debe ser tratado apropiadamente.

Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas son muy comunes y tal vez requieran interrumpir o suspender el tratamiento. Las directrices de práctica clínica indican que se debe considerar el uso de tetraciclinas por vía oral (6 – 8 semanas) y la aplicación tópica de crema de hidrocortisona al 1% con humectante. Se han utilizado corticoides tópicos de alta potencia o tetraciclinas por vía oral para el tratamiento de las reacciones cutáneas.

Si un paciente presenta reacciones cutáneas severas (\geq grado 3; Instituto Nacional del Cáncer de EUA – Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos; CTC/AE), debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux®. Solo se puede retomar el tratamiento si la reacción mejora a un grado 2. Si es la primera vez que apareció una reacción cutánea severa, debe reinstaurarse el tratamiento sin cambiar las dosis.

Al aparecer reacciones cutáneas severas por segunda o tercera vez, debe interrumpirse nuevamente el tratamiento con Erbitux®. Sólo se puede retomar el tratamiento a un nivel de dosis más bajo (200 mg/m² del área de superficie corporal después de la segunda aparición, y 150 mg/m² después de la tercera aparición), si se ha resuelto la reacción al grado 2.

Si aparecieran reacciones cutáneas severas una cuarta vez o si no se resuelven a grado 2 durante la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux® de manera permanente.

Trastornos electrolíticos

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es frecuente que se produzca una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio, lo que puede llevar a una hipomagnesemia severa. La hipomagnesemia es reversible luego de interrumpir Erbitux®. Además, puede aparecer hipopotasemia como consecuencia de diarrea. También puede aparecer hipocalcemia; puede aumentar la frecuencia de hipocalcemia severa en particular en combinación con una quimioterapia basada en platino. Se recomienda hacer la determinación de los niveles séricos de los electrolitos antes de iniciar el tratamiento con Erbitux® y durante el mismo y se recomienda restituir los electrolitos, según corresponda.

Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas

Los pacientes que reciben Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de aparición de neutropenia severa, lo que puede llevar a complicaciones infecciosas subsiguientes como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En este tipo de pacientes se recomienda un monitoreo cuidadoso, en particular en aquellos que presentan lesiones cutáneas, mucositis o diarrea que pueden facilitar la aparición de infecciones.

Trastornos cardiovasculares

Se ha observado una frecuencia aumentada de acontecimientos cardiovasculares serios y a veces mortales y de muertes surgidas a raíz del tratamiento en la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y el carcinoma colorrectal. En algunos estudios se ha observado una asociación con una edad ≥ 65 años. Cuando se prescriba Erbitux®, debe tenerse en cuenta el estado y desempeño cardiovascular de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotóxicos como las fluoropirimidinas.

Trastornos oculares

Se han descrito casos de queratitis y queratitis ulcerosa con el uso de cetuximab. Se recomienda que los pacientes con signos y síntomas sugestivos de queratitis consulten a un oftalmólogo. Si se diagnosticara queratitis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerosa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Cetuximab. Se recomienda prestar atención especial en los pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa o con casos severos de ojo seco.

Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS Erbitux® no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS en particular en combinación con la perfusión continua de 5-fluorouracilo/ ácido folínico más oxaliplatino .

Tratamiento combinado

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también al prospecto de estos productos medicinales. Existe experiencia limitada en el uso de Erbitux en combinación con la radioterapia en el cáncer colorrectal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o usen máquinas hasta que remitan los efectos.

Poblaciones especiales

A la fecha sólo se han investigado pacientes con una función renal y hepática adecuada (creatininemia $\leq 1,5$ veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina $\leq 1,5$ veces el límite superior normal).

No se ha estudiado Erbitux® en pacientes con uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio anormales: hemoglobina $< 9\text{g/dl}$, conteo leucocitario $< 3.000/\text{mm}^3$, conteo absoluto de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$, conteo plaquetario $< 100.000/\text{mm}^3$.

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Erbitux® en los pacientes pediátricos, menores de 18 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos, tal como se comunicará en un estudio fase I.

No se requieren ajustes de dosis en los ancianos, pero la experiencia con los pacientes de 75 años o más es limitada.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos abajo enumerados pueden esperarse bajo tratamiento con Erbitux®. Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

No común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Un asterisco (*) indica que se presenta información adicional sobre el efecto indeseado respectivo abajo de la tabla.

Trastornos del sistema nervioso:

Común: Cefaleas.

Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica

Trastornos oculares

Común: Conjuntivitis.

No común: Blefaritis, queratitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

No común: Embolismo pulmonar.

Raro: Enfermedad pulmonar intersticial, la cual puede ser mortal.

Trastornos gastrointestinales

Común: Diarrea, náuseas, vómitos.

Trastornos cutáneos y de tejidos subcutáneos

Muy común: Reacciones cutáneas*.

Muy raro: Síndrome de StevensJohnson necrosis epidérmica tóxica.

Frec. no conocida: Sobreinfección de lesiones cutáneas*.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy comunes: Hipomagnesemia

Comunes: Deshidratación, en particular secundaria a diarrea o mucositis; Hipocalcemia (ver sección Advertencias y Precauciones especiales); anorexia que puede provocar adelgazamiento.

Trastornos vasculares

No común: Trombosis venosa profunda

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión* (ver sección Advertencias y Precauciones especiales); mucositis, en algunos casos grave. La mucositis puede llevar a epistaxis.

Comunes: Reacciones severas relacionadas con la perfusión*, en algunos casos con desenlace fatal (ver sección Advertencias y Precauciones especiales): fatiga.

Trastornos hepatobiliares

Muy comunes: Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, AP).

Información adicional

En términos generales, no se observó ninguna diferencia clínica relevante entre géneros. Reacciones vinculadas a la perfusión Es muy común ver reacciones a la perfusión leves o moderadas, comprendiendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos, o disnea, los que ocurren cercanos en el tiempo, fundamentalmente con la primera perfusión de Erbitux®.

Es posible que comúnmente aparezcan reacciones severas relacionadas con la perfusión, en raros casos con desenlace fatal. Habitualmente aparecen durante o dentro de la primera hora de la perfusión inicial de Erbitux®, pero pueden aparecer tras varias horas o con las infusiones subsiguientes. Si bien aún no se han identificado los mecanismos subyacentes, algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafilactoide/anafiláctica y pueden incluir síntomas como broncoespasmo, urticaria, aumento o disminución de la presión sanguínea, pérdida de conciencia o shock. En raros casos se ha descrito la aparición de angina de pecho, infarto miocárdico o paro cardíaco.

Para el manejo clínico de las reacciones relacionadas con la perfusión, ver “Advertencias y Precauciones especiales”.

Reacciones cutáneas

Pueden aparecer reacciones cutáneas en más de 80% de los pacientes, y se presentan fundamentalmente como una erupción tipo acné y/o, con menor frecuencia, como prurito, piel seca, descamación, hipertrichosis, o trastornos ungueales (por ejemplo: paroniquia). Aproximadamente 15% de las reacciones cutáneas son severas, incluyendo casos únicos de necrosis cutánea. La mayoría de las reacciones cutáneas se presentan dentro de las tres primeras semanas de tratamiento. Generalmente se resuelven sin secuelas, con el tiempo, después de interrumpir el tratamiento, si se siguen los ajustes recomendados en el régimen posológico.

Las lesiones cutáneas inducidas por Erbitux® pueden predisponer a los pacientes a sobreinfecciones (por ejemplo, con *S. aureus*), lo que puede llevar a complicaciones posteriores, como celulitis, erisipelas, o, potencialmente, puede haber un desenlace fatal por síndrome de piel escaldada estafilocócico, fascitis necrotizante o sepsis.

Tratamiento combinado

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también a sus respectivos prospectos.

Por efectos adversos en combinación con otros agentes quimioterápicos, por favor referirse a 'Interacciones'. En combinación con radioterapia local de cabeza y cuello, los otros efectos indeseables fueron los habituales de la radioterapia (como mucositis, dermatitis rádica, disfagia o leucopenia, presentándose fundamentalmente como linfocitopenia). En un estudio clínico controlado, aleatorizado, con 424 pacientes, que declaraban tasas de dermatitis rádica severa aguda y mucositis, así como eventos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron levemente más altos en pacientes que recibían radioterapia en combinación con Erbitux®, que en los que recibían radioterapia sola.

Interacciones:

En combinación con la quimioterapia basada en platino, puede aumentar la frecuencia de leucopenia severa o neutropenia severa, y así puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como una neutropenia febril, neumonía y sepsis comparado con la quimioterapia basada solo en platino (ver también 'Advertencias especiales y precauciones').

En combinación con fluoropirimidinas, se vio un aumento de la frecuencia de isquemia cardíaca incluyendo el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, así como la frecuencia del síndrome mano-pie (eritro disestesia palmoplantar), comparado con la frecuencia observada con fluoropirimidinas.

Un estudio de interacción formal con irinotecan en humanos mostró una farmacocinética inalterada de ambas drogas al usarse en combinación. Los datos clínicos no mostraron influencia sobre el perfil de seguridad de Erbitux®. No se han realizado otros estudios de interacción formales con Erbitux® en humanos.

En combinación con capecitabina y oxaliplatino (XELOX), se puede aumentar la frecuencia de diarrea severa.

Vía de administración: Perfusión

Dosificación y Grupo etario:

Erbitux® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de los productos medicinales antineoplásicos. Se necesita un monitoreo cercano durante el tiempo de perfusión y por lo menos 1 hora después de finalizar la misma.

Debe disponerse de equipos de reanimación.

Antes de la primera perfusión, los pacientes deben recibir premedicación con un antihistamínico y un corticosteroide al menos una hora previa a la administración de cetuximab. Esta premedicación se recomienda antes de todas las infusiones subsiguientes.

En todas las indicaciones, se administra Erbitux® una vez por semana. La primera dosis es 400 mg de Erbitux® por m² de área de superficie corporal y debe ser administrado lentamente y la velocidad de perfusión no debe exceder los 5mg/mL (ver sección Advertencias y Precauciones especiales). El período de perfusión recomendado de 120 minutos. Todas las dosis semanales subsiguientes son 250 mg por m² de área de superficie corporal, cada uno con un período de perfusión recomendado de 60 minutos. La velocidad de perfusión máxima no debe superar los 10 mg/min.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer colorrectal

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia o como agente único. Se requiere evidencia del estado mutacional del RAS (KRAS y NRAS) antes de comenzar el tratamiento con Erbitux. El estado mutacional debe ser determinado por un laboratorio experimentado utilizando métodos validados para detección de mutaciones en KRAS y NRAS (exones 2, 3 y 4). Para la dosificación o para las modificaciones de dosis recomendadas de los agentes quimioterápicos usados concomitantemente, por favor referirse a los prospectos de estos productos medicinales. No deben administrarse hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

Se recomienda continuar con el tratamiento con Erbitux® hasta la progresión la enfermedad.

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

En los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, se utiliza Erbitux® concomitantemente con radioterapia. Se recomienda iniciar la terapia con Erbitux® una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con Erbitux® hasta el final del período de radioterapia.

En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de Erbitux® como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. No debe administrarse quimioterapia hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

Instrucciones para uso y manejo

Se administra Erbitux® 5 mg/mL por vía intravenosa con una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba con jeringa. Debe utilizarse una vía de perfusión aparte para la perfusión, y debe enjuagarse la vía con una solución para inyección de cloruro de sodio estéril 9 mg/mL (0.9%) al final de la perfusión. Erbitux® 5 mg/mL es una solución incolora.

Erbitux® 5 mg/mL es compatible con:

- Bolsas de PE (polietileno), EVA (etil vinil acetato) o PVC (polivinil cloruro),
- Aparatos de perfusión de PE, EVA, PVC, TP (poliolefina termoplástica) o PUR (poliuretano),
- Jeringas para bombas de jeringas de PP (polipropileno).

Erbitux® no contiene conservantes antimicrobianos o agentes bacteriostáticos. Por lo tanto, al preparar la perfusión debe asegurarse un manejo aséptico. Se recomienda fuertemente usar inmediatamente después de abrir.

Erbitux® 5 mg/mL debe prepararse de la siguiente manera:

Para administración con bomba de perfusión o goteo por gravedad (diluido con solución de cloruro de sodio estéril de 9 mg/mL (0.9%)): Tomar una bolsa de perfusión de un tamaño adecuado de solución de cloruro de sodio estéril de 9 mg/mL (0.9%). Calcular el volumen necesario de Erbitux®. Extraer un volumen adecuado de la solución de cloruro de sodio de la bolsa de perfusión, utilizando una jeringa estéril apropiada con una aguja adecuada. Tomar una jeringa estéril apropiada y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen necesario de Erbitux® de un vial. Transferir Erbitux® en la bolsa de perfusión preparada.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de perfusión y cebarla con el Erbitux® diluido antes de iniciar la perfusión. Utilizar un goteo por gravedad o una bomba de perfusión para administración. Programar y controlar la velocidad como se explica arriba.

Para administración con bomba de perfusión o goteo por gravedad (no diluido): Calcular el volumen necesario de Erbitux®. Tomar una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 mL) y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen adecuado de Erbitux® de un vial. Transferir Erbitux® a un recipiente evacuado estéril o bolsa. Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de perfusión y cebarla con Erbitux® antes de comenzar la perfusión. Configurar y controlar la velocidad como se explica arriba.

Para administración con una bomba de jeringa: Calcular el volumen requerido de Erbitux®. Tomar una jeringa estéril apropiada y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen necesario de Erbitux® de un vial. Retirar la aguja y poner la jeringa en la bomba de la jeringa. Conectar la vía de perfusión a la jeringa, configurar y controlar la velocidad tal como se explica arriba y comenzar la perfusión después de cebar la vía con Erbitux® o solución de cloruro de sodio estéril 9 mg/mL (0.9%). De ser necesario, repetir este procedimiento hasta infundir el volumen calculado.

Incompatibilidades

No debe mezclarse Erbitux® 5 mg/mL con otros productos medicinales aplicados por vía intravenosa, excepto los mencionados arriba en la sección “Instrucciones para uso y manejo”. Debe utilizarse una vía de perfusión aparte.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Revisión 28-Jun-2018 (MDS V 16 0) (G4) allegado mediante radicado No. 20201190136

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.14 FLEBOGAMMA 5% DIF solución para perfusión 10 g / 200 ml

Expediente : 20071511
Radicado : 20191211405 / 20201191748
Fecha : 19/10/2020
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:

Cada 200 mL contienen 10 g de Inmunoglobulina humana normal

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con

IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV. A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento en vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Immunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/μl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009562 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201191748

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.15. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 2.5 g / 50 mL

Expediente : 20071519
Radicado : 20191245056 / 20201200485
Fecha : 29/10/2020
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada vial con 50 mL contiene 2.5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente. Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia Inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/µl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010376 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201200485

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.16. FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 g / 200 mL

Expediente: 20069839
Radicado: 20191226780 / 20201211002
Fecha: 11/11/2020
Interesado: Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial de 200ml contiene 20 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa (ver sección "Precauciones y advertencias"). En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19

a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza

Frecuentes:

- taquicardia (aceleración de actividad cardíaca)
- hipotensión (descenso de la presión sanguínea)
- náuseas
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- dolor
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- rigidez (sensación de escalofríos)

Poco frecuentes:

- resfriado (gripe)
- infección urinaria
- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos
- anorexia (falta de apetito)
- mareo
- síndrome radicular (dolor en la nuca o espalda y otros síntomas como entumecimiento, sensación de hormigueo y debilidad en brazos y piernas)
- síncope vasovagal (pérdida temporal del conocimiento)
- temblores/escalofríos
- conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva de los ojos)
- maculopatía (enfermedad de la mácula, en la retina de los ojos)
- fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz)
- dolor de oído
- vértigo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- goteo nasal (exceso de mucosidad)
- dolor de las fosas nasales
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior y distensión abdominal)
- diarrea
- flatulencia
- vómitos
- acné
- equimosis (hematoma en la piel)
- eritema (rojez de la piel)
- prurito
- erupción de la piel
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- espasmos musculares o rigidez muscular
- dolor de nuca
- dolor de las extremidades
- malestar/dolor torácico

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- sensación de frío
- reacción asociada a la inyección y reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema y dolor en el lugar de la perfusión)
- cansancio
- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobina
- aumento del ritmo cardíaco

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1 ^{er} día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010123 emitido mediante Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201211002

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.17. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 g / 400 mL

Expediente : 20071520
Radicado : 20191247468 / 20201205632
Fecha : 05/11/2020
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial con 400 mL de solución para perfusión contiene 20 g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.
- Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:
- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.
- Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- Poco frecuentes:
- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Immunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min. En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/ μ l), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010377 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto allegado mediante radicado No. 20201205632

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.18. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 20191157294 / 20201194139
Fecha : 21/10/2020
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab vedotina

Cada ml contiene 5 mg de Brentuximab vedotina después de la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

El uso combinado de bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar.

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

La infección por virus JC (JCV) que produce leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte puede ocurrir en pacientes tratados con Adcetris®. Se ha notificado LMP en pacientes que recibieron Adcetris® después de recibir múltiples regímenes de quimioterapia anteriores. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación de JCV latente y es a menudo fatal.

Los nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran pueden ser sugestivos de LMP. La dosificación de Adcetris® debe realizarse para un caso sospechoso de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye la consulta de neurología, imágenes de resonancia magnética del cerebro mejoradas con gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo para el ADN de JCV por reacción en cadena de la

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



polimerasa o una biopsia cerebral para evidencia de JCV. La dosificación de Adcetris® debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.

El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).

Toxicidad Pulmonar

Se han notificado casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), algunos con resultados fatales, en pacientes que recibieron Adcetris®. Aunque no se ha establecido una asociación causal con Adcetris®, no se puede descartar el riesgo de toxicidad pulmonar. En caso de síntomas pulmonares nuevos o que empeoren (p. Ej., tos, disnea), debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata y los pacientes deben ser tratados adecuadamente. Considere la posibilidad de mantener la dosis de Adcetris® durante la evaluación y hasta la mejora sintomática.

Infecciones graves e infecciones oportunistas

Se han notificado infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteriemia y sepsis / shock séptico (incluyendo los resultados fatales) en pacientes tratados con Adcetris®. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento para la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o virales.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden ocurrir con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión y se debe instituir una gestión médica adecuada. Los pacientes que han experimentado una reacción anterior relacionada con la infusión deben ser premedicados para las infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol (acetaminofeno), un antihistamínico y un corticosteroide.

Se ha reportado anafilaxia con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si ocurre anafilaxia, suspender inmediatamente la administración de Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada. Hay datos limitados con el retratamiento de pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica con Adcetris®.

Neuropatía periférica

El tratamiento comercial puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. La neuropatía periférica inducida por Adcetris® es típicamente acumulativa y generalmente reversible. En ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron mejoría o resolución de algunos de sus síntomas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o agravada pueden requerir un retraso y un cambio en la dosis de Adcetris® o discontinuación del uso de Adcetris®. La neuropatía parecía estar mitigada por el aplazamiento en la dosis y la subsiguiente reducción o discontinuación de Adcetris®.

Toxicidad Hematológica

Se puede presentar anemia de grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) con Adcetris®. Se ha notificado neutropenia febril con tratamiento

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con Adcetris®. Los conteos sanguíneos completos deben ser monitoreados antes de la administración de cada dosis del Adcetris®. Los pacientes deben ser Vigilados de cerca por la fiebre. Si se desarrolla neutropenia de Grado 3 o 4, manéjese mediante modificación de la dosis o discontinuación.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con Adcetris®. Los pacientes con tumor de rápida proliferación y alta carga tumoral están en riesgo de síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar las medidas apropiadas.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) han sido reportados con Adcetris®.

Se han reportado resultados fatales. Si ocurre SJS o TEN, descontinúe el Adcetris® y administre la terapia médica apropiada.

Complicaciones Gastrointestinales

Se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), incluyendo obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con resultados fatales en pacientes tratados con Adcetris®. Algunos casos de perforaciones gastrointestinales fueron reportados en pacientes con afectación gastrointestinal del linfoma subyacente. En el caso de nuevos o empeoramiento de los síntomas gastrointestinales, realice una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en forma de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) con Adcetris®. También se han producido casos graves de hepatotoxicidad, incluyendo resultados fatales. Las enfermedades hepáticas preexistentes, las comorbilidades y los medicamentos concomitantes también pueden aumentar el riesgo. La función hepática debe ser monitoreada rutinariamente en pacientes que reciben Adcetris®. Los pacientes que experimentan hepatotoxicidad pueden requerir un retraso, cambio en la dosis o interrupción de Adcetris®.

Uso durante el embarazo

Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Reacciones adversas:

Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, LACG y LCCT (SG035- 0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y neutropenia.

Es el conjunto de datos acumulados del Adcetris como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al fármaco en el 12% de los pacientes. La frecuencia de las únicas reacciones adversas graves al fármaco fue menor o igual a 1%.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de seguridad en los pacientes tratados con ADCETRIS (SGN35-006) fueron contrarios a los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, con una mayor incidencia (28% vs 9 % En los estudios de fase 2 pivotaes) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia de Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal.

Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina) para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL, consulte la información del producto.

En el estudio de Adcetris como terapia de combinación en 662 pacientes con HL avanzado de primera línea (C25003), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, fatiga, neuropatía sensorial periférica, diarrea, pirexia, alopecia, neuropatía periférica, disminución del peso, dolor abdominal, anemia y estomatitis. En pacientes que recibieron terapia combinada de marca comercial, se produjeron reacciones adversas graves en el 36% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (17%), pirexia (6%) y neutropenia (3%).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) en ambos grupos. Las reacciones adversas para Adcetris® se enumeran por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido del MedDRA (Ver Tabla 2). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y Sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
Trastornos de Infecciones e infestaciones		
Muy frecuente	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuente	Neutropenia	Neutropenia *, anemia, neutropenia febril
Frecuente	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuente	Neutropenia febril	
Clasificación por Grupos y Sistemas		
Reacciones Adversas (monoterapia)		
Reacciones Adversas (terapia combinada)		
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Muy frecuente		Disminución del apetito
Frecuente	Hiper glucemia ¹⁰⁸	Hiper glucemia
Poco frecuente	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuente	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora *, mareos
Frecuente	Mareo	
Poco frecuente	Polineuropatía desmielinizante	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuente	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuente	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estomatitis
Trastornos hepatobiliares		
Muy frecuente:		Alanina aminotransferasa (ALT) aumentada
Poco frecuente:	Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada	Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuente	Eripción *, prurito	Alopecia, sarpullido *
Frecuente	Alopecia	Prurito
Poco frecuente	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuente	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, dolor de espalda, mialgia
Common	Dolor de espalda	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
Muy frecuente	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión *	Fatiga, pirexia
Frecuente	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la infusión *, escalofríos
Exploraciones Complementarias		
Muy frecuente	Peso disminuido	Peso disminuido
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuente		Insomnio

* Representa la agrupación de términos preferidos

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección Advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo resultados fatales)
- Toxicidad pulmonar (incluyendo resultados fatales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluyendo resultados fatales)
- Reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo anafilaxia
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas incluyendo neutropenia febril
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluyendo resultados fatales)
- Hepatotoxicidad (incluyendo los resultados fatales)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se ha reportado pancreatitis aguda (incluyendo resultados fatales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considere el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

Descontinuaciones

Monoterapia

Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes interrumpieron debido a neuropatía periférica.

Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la neutropenia.

Terapia de combinación

Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 13% de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica y neuropatía motora periférica. Siete por ciento de los pacientes suspendieron debido a neuropatía periférica. Tres pacientes ($<1\%$) interrumpieron el tratamiento debido a neutropenia.

Modificaciones de dosis

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos en la dosis en 14% de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia.

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 17% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 15% de los pacientes.

Terapia de Combinación

La neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos en la dosis en 24% y 8% de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento y el 1% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis por neutropenia y neutropenia febril, respectivamente. La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 1% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 21% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes fueron sometidos a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes que probaron transitoriamente positivos o negativos.

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris®.

Interacciones:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4

La co-administración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A4 y de la P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes del CYP3A4 e inhibidores de la P-gp concomitantemente con Adcetris® deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

La coadministración del Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó una reducción moderada de la exposición al MMAE. No se espera que la coadministración de Adcetris® con los inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con Adcetris® no alteró el metabolismo del midazolam; Por lo tanto, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A4.

Doxorrubicina, Vinblastina y Dacarbazina

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina fueron similares a las de la monoterapia.

La administración concomitante de Adcetris no afectó la exposición plasmática de doxorrubicina, vinblastina o dacarbazina.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorrubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA USO).

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)..

LCCT

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con LCCT deben recibir hasta 16 ciclos.

General

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r / r LH o sLACG que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Método de administración

Dosificación en Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal y Hepática

Terapia de combinación

Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, donde la bilirrubina total es > 1.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a menos que se deba al síndrome de Gilbert) o aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) es > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su elevación puede atribuirse razonablemente a la presencia de HL en el hígado.

Monoterapia

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse estrechamente para detectar eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse estrechamente para detectar eventos adversos (ver FARMACOCINÉTICA).

Pacientes ancianos

Las recomendaciones de dosificación para pacientes de 65 años o más son las mismas que para los adultos. Los datos actualmente disponibles se describen a continuación en Efectos Indeseables, Farmacocinética y Estudios Clínicos.

Modificación de dosis y / o discontinuación de dosis

Continúe el tratamiento mientras el paciente continúe beneficiándose y tolere la terapia. Vea a continuación las recomendaciones de neuropatía periférica y neutropenia.

Neuropatía periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, vea la Tabla 1 a continuación para recomendaciones apropiadas.

Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada

Gravedad de la neuropatía sensorial o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE *])	Modificación de la dosis y del régimen (monoterapia)	Modificación de Dosis y Horario (terapia combinada)
Grado 1 (parestesia y / o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y el mismo horario	Continuar con la misma dosis y horario
Grado 2 (interferir con la función pero no con las actividades de la vida diaria)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ grado 1 o línea base, luego reinicie el tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg / kg cada 3 semanas	Reduzca la dosis a 0,9 mg/kg cada 2 semanas
Grado 3 (interferencia con actividades diarias)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ Grado 1 o al inicio, luego reinicie el tratamiento a una dosis reducida de 1.2 mg/kg cada 3 semanas	Mantener el tratamiento con brentuximab vedotina hasta que la toxicidad sea ≤ Grado 2, luego reinicie el tratamiento con una dosis reducida a 0,9 mg/kg cada 2 semanas. Considere modificar la dosis de otros agentes neurotóxicos según la información de su producto.
Grado 4 (neuropatía sensorial que es incapacitante o motora Neuropatía que amenaza la vida o conduce a la parálisis)	Descontinuar el tratamiento	Suspender el tratamiento

- Clasificación basada en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v3.0; Ver neuropatía: motor, neuropatía: sensorial, y dolor neuropático.

Neutropenia

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. Consulte la Tabla 2 a continuación para obtener las recomendaciones de dosificación adecuadas.

Tabla 2: Recomendaciones de dosificación para neutropenia nueva o agravada

Nota: La profilaxis primaria con G-CSF se recomienda para todos los pacientes que reciben terapia combinada comenzando con la primera dosis.

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y Síntomas [abreviado descripción de CTCAE ^a])	Modificación del horario de dosificación (monoterapia)	Modificación del horario de dosificación (terapia combinada)
Grado 1 (<LLN - 1500/mm ³ <LLN - 1.5 x 10 ⁹ /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm ³ <1.5 - 1.0 x 10 ⁹ /L)	Continuar con la misma dosis y horario	Continuar con la misma dosis y horario
Grado 3 (<1,000 - 500/mm ³ <1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /L) o Grado 4 (<500/mm ³ <0.5 x 10 ⁹ /L)	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o línea de base y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y el mismo horario ^b . Considerar el apoyo de factores de crecimiento (G-CSF o GM-CSF) en los ciclos posteriores para pacientes que desarrollan neutropenia de Grado 3 ó 4.	Mantener la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o línea de base y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y el mismo horario

LLN = límite inferior de la normalidad

- Clasificación basada en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v3.0; Ver Neutrófilos / granulocitos
- Los pacientes que desarrollan linfopenia de Grado 3 ó 4 pueden continuar el tratamiento del estudio sin interrupción.

Condición de venta: Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009615 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS V. 7.1 allegado mediante radicado No. 20201194139
- Información para prescribir versión CCDS V. 7.1 allegado mediante radicado No. 20201194139

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.19. IRUXOL 1.2

Expediente : 54895
Radicado : 20201148766 / 20201195664
Fecha : 22/10/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada g contiene 1,2 U de Colagenasa

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones:

Desbridamiento enzimático de heridas necrosadas, incluyendo úlceras en piernas y úlceras por decúbito.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con quemaduras mayores.

Precauciones y advertencias:

Debe evitarse el contacto con los ojos y con la mucosa. En los pacientes diabéticos las gangrenas secas se deben humedecer por precaución, con el fin de evitar la conversión de la lesión a grangrena húmeda.

Si no se observa mejoría en la lesión después de 14 días, debe discontinuarse el tratamiento con la colagenasa.

La colagenasa se debe utilizar con precaución en pacientes inmunosuprimidos debido al mayor riesgo de sepsis y bacteremia / o infecciones bacterianas.

La colagenasa es optimamente eficaz a un pH de 6 a 8.

Reacciones adversas:

El ungüento de colagenasa fue generalmente bien tolerado durante los estudios clínicos realizados en 775 pacientes, con la administración del producto solo con el ingrediente activo.

En el caso de observarse efectos colaterales severos, debe considerarse la discontinuación del tratamiento. No hubo eventos adversos serios atribuidos casualmente a la colagenasa durante los estudios clínicos.

La siguiente tabla describe los eventos adversos reportados con el ungüento de colagenasa, durante los estudios clínicos.

Dentro de cada clase de sistema orgánico las reacciones se clasificaron bajo la columna de "frecuencia" usando la convención siguiente: común (>1/100, <1/10), no común (>1/1000, <1/100).

Interacciones:

No debe usarse la colagenasa en presencia de antisépticos, metales pesados, detergentes, hexaclorofeno, jabones o soluciones ácidas debido a que se inhibe la actividad de la colagenasa. No deben aplicarse localmente con la colagenasa la tirotricina, la gramicidina ni las tetraciclinas.

Vía de administración: Topica

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe aplicarse una capa aproximada de 2 mm del ungüento al apósito o directamente al área a ser tratada, ligeramente humedecida, una vez al día. Debe asegurarse el contacto directo del producto con la superficie de la herida.

Ocasionalmente puede requerirse una aplicación de dos veces diarias.

Es innecesario aplicar una cantidad demasiado grande del producto sobre la lesión. Con esto el proceso de limpieza no mejora.

En general, será suficiente cambiar el apósito una vez al día.

Puede obtenerse posiblemente un aumento de la actividad mediante la aplicación del ungüento dos veces por día.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2 allegado mediante radicado No. 20201148766
- Información para prescribir versión 2 allegado mediante radicado No. 20201148766

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.20. REBIF® 44 mcg/0.5mL multidosis

Expediente : 20013593
Radicado : 20191152468 / 20201171118 / 20201198800
Fecha : 27/10/2020
Interesado : Merck S.A.

Composición:
Cada 1.5mL contienen 132 mcg de Interferon Beta 1 A

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de

- Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- Pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos.

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida.

Precauciones y advertencias:

General

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) o síndrome urémico hemolítico (HUS), incluyendo casos fatales. Se reportaron eventos a varios tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif® NF. Se recomienda el monitoreo de síntomas tempranos, como puede ser nueva aparición de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia, en tales casos, se deben realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

Depresión e ideación suicida

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif® NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif® NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif® NF.

Trastornos convulsivos

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos.

Cardiopatías

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

Necrosis en la zona de inyección

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que utilizan Rebif® NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif® NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Disfunción hepática

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN).

En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif® NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con Rebif® NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

Alteraciones analíticas

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif® NF 44 que con Rebif® NF 22 microgramos.

Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif® NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif® NF 44 microgramos.

Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea.

Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de síndrome nefrótico, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. En caso de aparición de síndrome nefrótico, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif® NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con Rebif® NF 44 microgramos, aproximadamente el 13-14 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos”, limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

Otras formas de esclerosis múltiple

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria.

Rebif® NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif® NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento.

Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif® NF puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (un asterisco [*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización). Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras	<1/10.000
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Muy frecuentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raras:	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica / Síndrome hemolítico urémico*, pancitopenia*.
<i>Trastornos endócrinos</i>	
Poco frecuentes:	Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raros:	Reacciones anafilácticas*
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes:	Elevación asintomática de las transaminasas
Frecuentes:	Elevaciones graves de las transaminasas
Poco frecuentes:	Hepatitis con o sin ictericia*
Raros:	Fallo hepático* (hepatitis autoinmune*)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes:	Depresión, insomnio
Raros:	Intento de suicidio*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Convulsiones*
Frecuencia no conocida:	Síntomas neurológicos transitorios (p.ej., hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple*
<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuentes:	Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)*
<i>Trastornos vasculares</i>	
Poco frecuentes:	Fenómenos tromboembólicos*
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuentes:	Disnea*
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	Prurito, erupción, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia*
Poco frecuentes:	Urticaria*
Raros:	Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes:	Mialgias, artralgias
Raros:	Lupus eritematoso inducido por fármacos*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales
Frecuentes:	Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre
Poco frecuentes:	Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección*, aumento de la sudoración*
Raros:	Celulitis en la zona de la inyección*

Efectos de clases

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia.

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con interferón beta-1a en seres humanos.

Se ha notificado que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P-450, en seres humanos y en animales. Debe tenerse precaución cuando se administre Rebif® NF asociado a medicamentos con un estrecho índice terapéutico y cuyo aclaramiento dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P-450, por ejemplo los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

No se ha estudiado sistemáticamente la interacción de Rebif® NF con los corticoides o la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). Los ensayos clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir Rebif® NF y corticoides o ACTH durante los brotes.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Inicio del tratamiento

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif® NF, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia (tolerancia) y que así disminuyan las reacciones adversas.

Por lo tanto, es recomendado que:

Cartuchos

44 microgramos sean administrados tres veces a la semana de la quinta semana en adelante, los que corresponden a 0,5 mL del cartucho de 44 microgramos.

Forma de administración

Rebif® NF solución para inyección subcutánea en cartucho está diseñado para uso multidosis con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart®, tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración, se deben seguir las instrucciones facilitadas en la sección 7 del inserto y en el manual de instrucciones (Instrucciones de uso) que acompañan a RebiSmart®.

Antes de la inyección y durante 24 horas después de cada inyección, se recomienda la administración de un analgésico antipirético para reducir los síntomas pseudogripales asociados con la administración de Rebif®.

Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de Rebif® NF no se han demostrado durante el período posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo de los 4 años siguientes al comienzo del tratamiento con Rebif® NF y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo.

Cartuchos

Primer episodio desmielinizante (sólo para Rebif® NF 44 µg)

La posología recomendada para los pacientes que han presentado un primer episodio desmielinizante es de 44 microgramos de Rebif® NF, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea.

Esclerosis múltiple en brotes

La posología recomendada de Rebif® NF es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Una dosis más baja de 22 microgramos, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, se recomienda para los pacientes que no toleran la dosis más alta, según considere el especialista que los trate.

Uso pediátrico

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales ni estudios farmacocinéticos en niños ni adolescentes. Sin embargo, los datos publicados limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años tratados con Rebif® NF 22 microgramos, por vía subcutánea, tres veces por semana, es similar al observado en adultos. Se dispone de una información limitada sobre el uso de Rebif® NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, Rebif® NF no debe utilizarse en esta población.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020005930 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Basado en MDS 9.0 - Revisado 29/02/2016 allegado mediante radicado No. 20191152468
- Instrucciones de Uso Basado en MDS 9.0 - Revisado 29/02/2016 allegado mediante radicado No. 20191152468

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.21. FENOGEST 75 UI

Expediente : 20070667
Radicado : 20191249349 / 20201200893
Fecha : 29/10/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 75 UI de Hormona Folículo Estimulante (FSH) Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamente asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
Embarazo y lactancia.
Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico.
Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico.
Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas.
Tumores dependientes de hormonas.
Tumores hipotalámicos o hipofisarios.
Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento.
Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo.
Endocrinopatías no gonadales no controladas.
Fallo testicular primario.
Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotropinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest®/hCG. Fenogest® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermiogramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de Fenogest®.

Lactancia

Fenogest® no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Fenogest® está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispepsia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastalgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tratamiento en mujeres

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco Frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento en Hombres

Muy frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné
Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele
Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.

Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Fenogest® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Fenogest® está destinado a la administración subcutánea o intramuscular.

Mujeres que se someten a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple antes de la fertilización in vitro u otras tecnologías de reproducción asistida:

Se aplican varios protocolos de estimulación para suprimir el pico de LH endógena y controlar los niveles tónicos de LH. Un régimen de uso común para la hiperovulación implica la administración de 150 ~ 300 UI de Fenogest® al día, comenzando los días 2 a 5 del ciclo. El tratamiento se continúa hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (evaluado mediante la monitorización de los niveles séricos de estrógenos y/o examen de ultrasonido), con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta de las pacientes, normalmente a no más de 450 UI diarias. En general, se logró un desarrollo folicular adecuado en promedio al décimo día de tratamiento. Se administra una única inyección de hasta 10.000 UI de hCG 48 horas después de la última inyección de Fenogest® para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con anovulación (incluido SOP):

El objetivo de la terapia Fenogest® es desarrollar un solo folículo de Graaf maduro del que se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenogest® puede administrarse como un ciclo de inyecciones diarias. En las pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, según se evalúe midiendo el tamaño del folículo mediante ecografía y/o secreción de estrógenos. Un régimen de uso común comienza con 75-150 UI de FSH al día y se aumenta en 75 UI a intervalos de 7 o preferiblemente 14 días si es necesario, para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. La dosis diaria máxima no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que en el ciclo abandonado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una única inyección de 5000 UI o hasta 10000 UI de hCG 24-48 horas después de la última inyección de Fenogest®. Se recomienda que el paciente tenga coito el día de la administración de hCG y al día siguiente. Alternativamente, se puede realizar la inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y suspender la hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el siguiente ciclo a una dosis menor que la del ciclo anterior.

Grupo Etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo con el criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010378 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201200893
- Información para Prescribir Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201200893

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.6.11, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia bajo la vía de comparabilidad abreviada, con la siguiente información:

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 75 UI de Hormona Folículo Estimulante (FSH) Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamente asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Embarazo y lactancia.

Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico.

Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico.

Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas.

Tumores dependientes de hormonas.

Tumores hipotalámicos o hipofisarios.

Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento.

Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo.

Endocrinopatías no gonadales no controladas.

Fallo testicular primario.

Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotrofinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria:

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple:

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo:

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico:

Las mujeres con historia de enfermedad tubéutica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor:

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas:

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos:

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones:

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest®/hCG. Fenogest® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales:

Población de edad avanzada:

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática:

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica:

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Embarazo:

No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de Fenogest®.

Lactancia:

Fenogest® no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad:

Fenogest® está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispesia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastralgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Lista de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tratamiento en mujeres:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco Frecuentes:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Tratamiento en Hombres:

Muy frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele

Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.

Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Fenogest® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Fenogest® está destinado a la administración subcutánea o intramuscular.

Mujeres que se someten a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple antes de la fertilización in vitro u otras tecnologías de reproducción asistida:

Se aplican varios protocolos de estimulación para suprimir el pico de LH endógena y controlar los niveles tónicos de LH. Un régimen de uso común para la hiperovulación implica la administración de 150 ~ 300 UI de Fenogest® al día, comenzando los días 2 a 5 del ciclo. El tratamiento se continúa hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (evaluado mediante la monitorización de los niveles séricos de estrógenos y/o examen de ultrasonido), con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta de las pacientes, normalmente a no más de 450 UI diarias. En general, se logró un desarrollo folicular adecuado en promedio al décimo día de tratamiento. Se administra una única inyección de hasta 10.000 UI de hCG 48 horas después de la última inyección de Fenogest® para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con anovulación (incluido SOP):

El objetivo de la terapia Fenogest® es desarrollar un solo folículo de Graaf maduro del que se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Fenogest® puede administrarse como un ciclo de inyecciones diarias. En las pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, según se evalúe midiendo el tamaño del folículo mediante ecografía y/o secreción de estrógenos. Un régimen de uso común comienza con 75-150 UI de FSH al día y se aumenta en 75 UI a intervalos de 7 o preferiblemente 14 días si es necesario, para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. La dosis diaria máxima no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que en el ciclo abandonado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una única inyección de 5000 UI o hasta 10000 UI de hCG 24-48 horas después de la última inyección de Fenogest®. Se recomienda que el paciente tenga coito el día de la administración de hCG y al día siguiente. Alternativamente, se puede realizar la inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y suspender la hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el siguiente ciclo a una dosis menor que la del ciclo anterior.

Grupo Etario:

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mayores de 18 años. De acuerdo con el criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1 y la información para prescribir Versión 1, allegados mediante radicado No. 20201200893.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.2 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala.

Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.22. MABTHERA® SOLUCIÓN INYECTABLE 1400 mg / 11.7 mL

Expediente : 20064605
Radicado : 20191252802 / 20201205150
Fecha : 04/11/2020
Interesado : F. Hoffmann – La Roche Ltd

Composición: Cada vial contiene 1400 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Linfoma no hodgkiniano:

MabThera S.C. 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).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, hialuronidasa, o a alguno de los excipientes. Infecciones graves y activas. Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones relacionadas con la infusión/administración

MabThera 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 administración de MabThera S.C.:

Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MabThera por vía S.C. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y exantema. Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración s.c. del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación S.C. fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera mediante administración I.V. para evitar la administración irreversible de la dosis completa de MabThera S.C. durante el ciclo 1. En este ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión, que puede tratarse eficazmente reduciendo la velocidad de infusión o interrumpiendo la administración. La formulación S.C. sólo se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores. Hasta que se haya administrado satisfactoriamente una dosis I.V. completa. En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación S.C. de MabThera.

Como ocurre con la formulación I.V., MabThera S.C. debe administrarse en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario. La premedicación, que consiste en un analgésico/antipirético y un antihistamínico, se administrará siempre antes de cada dosis de MabThera S.C. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MabThera por vía S.C. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones de hipersensibilidad.

Se debe indicar a los pacientes que han de ponerse inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citocinas.

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

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de MabThera y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera I.V./S.C. 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 MabThera I.V./S.C. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque MabThera 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. MabThera 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 MabThera. Cuando MabThera 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 MabThera 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 MabThera I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 MabThera, 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 MabThera 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 MabThera en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera 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 MabThera, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

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

Los pacientes tratados con MabThera 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 MabThera 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 MabThera I.V.

Reacciones adversas:

Formulación subcutánea

Las reacciones cutáneas locales, incluidas las reacciones en el lugar de la inyección, fueron muy frecuentes ($\geq 1/10$) en pacientes que recibieron MabThera S.C. En el estudio de fase III SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones cutáneas locales hasta en el 23% de los pacientes que recibieron MabThera S.C. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en el grupo de MabThera S.C. fueron el eritema en el lugar de la inyección (13%), el dolor en el lugar de la inyección (8%) y el edema en el lugar de la inyección (4%). Se observaron eventos similares en el estudio SAWYER (BO25341), y se registraron hasta en el 42% de los pacientes del grupo de MabThera S.C. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes fueron el eritema en el lugar de la inyección (26%), el dolor en el lugar de la inyección (16%) y la tumefacción en el lugar de la inyección (5%). Los eventos que se observaron tras la administración S.C. fueron leves o moderados, salvo un paciente del estudio SABRINA que notificó una reacción cutánea local con una intensidad de grado 3 (exantema en el lugar de la inyección) y dos pacientes del estudio SAWYER que presentaron reacciones cutáneas locales de grado 3 (eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección y tumefacción en el lugar de la inyección). La mayor frecuencia de reacciones cutáneas locales de cualquier grado en el grupo de MabThera S.C. se registró en el primer ciclo S.C. (ciclo 2), y a continuación en el segundo; la incidencia disminuyó en las inyecciones posteriores. Por lo demás, el perfil de seguridad de MabThera S.C. fue comparable al de la formulación I.V. No se observaron casos de anafilaxia o de reacciones de hipersensibilidad graves, síndrome de liberación de citocinas o síndrome de lisis tumoral después de la administración S.C. durante el programa de desarrollo de MabThera S.C.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación subcutánea

El riesgo de reacciones agudas relacionadas con la administración, asociadas a la formulación S.C. de MabThera se evaluó en tres estudios clínicos.

En el estudio SparkThera (BP22333), no se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración.

En el estudio SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 2 pacientes (2%) después de administrar MabThera S.C. Estos eventos consistieron en erupción en el lugar de la inyección y sequedad bucal de grado 3.

En el estudio SAWYER (BO25341), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 4 pacientes (5%) después de administrar MabThera S.C. Estos eventos consistieron en trombocitopenia de grado 4, y ansiedad, eritema en el lugar de la inyección y urticaria de grado 3.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera 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 MabThera.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera 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.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MabThera 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 MabThera 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.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Instrucciones generales

Formulaciones intravenosa y subcutánea

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación (I.V. o S.C.) y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

MabThera debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Antes de cada administración de MabThera, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos

Formulación subcutánea

La formulación S.C. de MabThera no debe administrarse por vía I.V.

MabThera S.C. 1.400 mg debe usarse exclusivamente en el linfoma no hodgkiniano (LNH).

MabThera S.C. debe inyectarse subcutáneamente en la pared abdominal y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa o dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices. No se dispone de datos sobre la aplicación de la inyección en otros lugares del cuerpo, por lo que las inyecciones se limitarán a la pared abdominal.

Si durante el tratamiento con MabThera S.C. es preciso administrar por vía S.C. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

La inyección de MabThera 1400 mg S.C. debe administrarse en un tiempo de aproximadamente 5 minutos.

Si se interrumpe una inyección puede reanudarse o puede usarse otro lugar, si fuera apropiado.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Formulación subcutánea (1.400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía I.V. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión I.V. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación S.C. sólo se debe administrar en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.

Primera administración intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal.

Administraciones posteriores: formulación subcutánea

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, seguirán recibiendo MabThera I.V. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis I.V. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación de MabThera S.C.

Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía subcutánea
- La dosis recomendada de MabThera S.C. usado como monoterapia en pacientes adultos es la inyección S.C. en una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, una vez por semana durante 3 semanas, tras haber recibido MabThera I.V. en la semana 1 (1.^a semana con MabThera I.V. y luego 3 semanas con MabThera S.C.: 4 semanas en total).
- Tratamiento de combinación por vía subcutánea

MabThera S.C. se administrará el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

La dosis recomendada en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal de MabThera I.V. (R I.V.) en el primer ciclo, y posteriormente inyección S.C. de MabThera (R S.C) en una dosis fija de 1.400 mg independientemente de la superficie corporal del paciente.

- Primer ciclo de R I.V. con CVP + 7 ciclos de R S.C. con CVP (21 días/ciclo)
- Primer ciclo de R I.V. con MCP + 7 ciclos de R S.C. con MCP (28 días/ciclo)
- Primer ciclo de R I.V. con CHOP + 7 ciclos de R S.C. con CHOP (21 días/ciclo); o un total de 6 ciclos (primer ciclo con R I.V. y luego 5 ciclos con R s.c.) si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos.
- Primer ciclo de R I.V. con CHVP-interferón + 5 ciclos de R S.C. con CHVP-interferón (21 días/ciclo)

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido a MabThera I.V. o S.C. inicialmente pueden ser tratados de nuevo con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg, administrada en una inyección S.C. 1 vez por semana, después de una primera administración de MabThera en

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (1.^a semana con R I.V., luego 3 semanas con R S.C.: 4 semanas en total).

Terapia de mantenimiento

Los pacientes no tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 administraciones en total).

Los pacientes que han sufrido una recidiva después del tratamiento de inducción o que no han respondido a él pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 administraciones en total)

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación subcutánea (1.400 mg):

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía I.V. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión I.V. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación S.C. sólo se administrará en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.

En pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes, MabThera S.C.1400 mg debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina)

Primera administración: formulación intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal.

Administraciones formulaciones subcutáneas posteriores:

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, seguirán recibiendo MabThera I.V. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis I.V. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación de MabThera S.C. La dosis recomendada de MabThera S.C. es una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos (primer ciclo de R I.V. con CHOP + 7 ciclos de R S.C. con CHOP; 8 ciclos en total) después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010379 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, 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.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS 28.0, allegado mediante radicado No. 20201205150
- Información para Prescribir Versión CDS 28.0, allegado mediante radicado No. 20201205150

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.23. ENTEROGERMINA 2000 MILLONES (2 MILLARDOS) / 5 ML SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19952942
Radicado : 20201208611
Fecha : 09/11/2020
Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada 5 mL contiene 2 millones de Esporas de *Bacillus Claussi*

Forma farmacéutica: Suspensiones

Indicaciones:

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal.

Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

No hay contraindicación para el uso de este producto medicinal en sujetos con enfermedad celíaca.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

Uso en el embarazo y durante la lactancia:

No hay contraindicaciones con respecto al uso del producto durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones adversas:

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños mayores de 3 meses: 1-2 frascos al día.

2000-4000 millones (2-4 millardos) de esporas de *Bacillus clausii* al día.

Adultos: 2-3 frascos al día. 4000-6000 millones (4-6 millardos) de esporas de *Bacillus clausii* al día.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCSI v3 LRC 12- Marzo-2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201208611
- Información para prescribir Versión CCSI v3 LRC 12- Marzo-2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201208611

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.24. ENTYVIO

Expediente : 20085224
Radicado : 20201208795
Fecha : 09/11/2020
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial contiene 300 mg de Vedolizumab

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

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 (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 corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardíaca) al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

Reacciones relacionadas con la infusión

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada. Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos). Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.

Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Vedolizumab posee un efecto inmunosupresor específico en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4\beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. No se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del vedolizumab. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con vedolizumab. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits, generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Uso previo o concomitante de productos biológicos

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de vedolizumab en dichos pacientes.

Vacunaciones

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben vedolizumab pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Vedolizumab ha sido estudiado en tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con colitis ulcerativa (GEMINI I) o con enfermedad de Crohn (GEMINI II y III). En dos estudios controlados de 52 semanas, (GEMINI I y II) que involucraban 1434 pacientes que recibieron 300 mg de vedolizumab en la semana 0, 2 y luego cada ocho semanas o cada cuatro semanas hasta por 52 semanas, y 297 pacientes que recibieron placebo hasta por 52 semanas, se reportaron eventos adversos en el 84% de los pacientes tratados con vedolizumab y 78% de los pacientes tratados con el placebo. Luego de las 52 semanas, el 19% de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron eventos adversos serios en comparación con el 13% de los pacientes tratados con el placebo. Se observaron tasas similares de eventos adversos en los grupos de dosificación de cada ocho semanas y cada cuatro semanas, en los ensayos clínicos de fase III. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 9% para los pacientes tratados con vedolizumab y del 10% para los pacientes tratados con placebo. En los estudios combinados de 52 semanas, las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron náuseas, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, pirexia, fatiga, cefalea y tos. Las reacciones relacionadas con la infusión se reportaron en el 4% de los pacientes que recibieron vedolizumab.

En el ensayo clínico de inducción, controlado por placebo y de una menor duración (10 semanas), los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares pero se presentaron a una frecuencia menor que en los ensayos de mayor duración (52 semanas).

Otros 279 pacientes se trataron con vedolizumab en la semana 0 y en la semana 2 y luego se trataron con placebo hasta por 52 semanas. De estos pacientes, el 84% experimentó eventos adversos y el 15% experimentó eventos adversos serios.

Los pacientes ($n = 1822$) reclutados anteriormente en los estudios en fase II o III con vedolizumab fueron candidatos a participar en un estudio abierto en curso en el que se les administran 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia/ Clasificación por órganos y Sistemas *	Muy Frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Infección del tracto respiratorio superior Bronquitis Influenza Sinusitis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales		Náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor de espalda Dolor en extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia Fatiga

*RAMs incluidos como términos preferentes se basan en MedDRA versión 14.0.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios controlados de 52 semanas, el 4% de los pacientes tratados con vedolizumab y el 3% de los pacientes tratados con placebo experimentaron un evento adverso definido por el investigador como RRI. La mayoría de las RRI fueron leves o moderadas en intensidad y <1% resultó en la suspensión del tratamiento de estudio. Las RRI observadas generalmente se resolvieron sin intervención o con intervención mínima luego de la infusión. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión se presentaron dentro de las 2 primeras horas.

De los pacientes que presentaron RRI, aquellos a los que se suministró vedolizumab presentaron más RRI dentro de las primeras dos horas, en comparación con los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las RRI no fueron serias y se presentaron durante la infusión o dentro de la primera hora después de completar la infusión.

Se reportó un evento adverso serio de RRI en un paciente de enfermedad de Crohn, durante la segunda infusión (los síntomas reportados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial, sarpullido y aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca) y se controló de manera exitosa mediante la suspensión de la infusión y el tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona intravenosa. En pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 y luego placebo, no se observó incremento en la tasa de RRI luego del retratamiento con vedolizumab después del momento de la pérdida de la respuesta.

Infecciones

En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones fue de 0,85 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,70 por año-paciente en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de pacientes continuaron con el tratamiento de vedolizumab luego de que resolvió la infección. En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 0,07 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06 por año paciente en los pacientes tratados con placebo. A lo largo del tiempo, no se presentó un aumento significativo en la tasa de infecciones graves.

Se han reportado infecciones graves en los estudios controlados y abiertos en adultos tratados con vedolizumab, las cuales incluyeron tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por Salmonella, meningitis por Listeria y colitis citomegaloviral.

Inmunogenicidad

En los estudios controlados de 52 semanas, vedolizumab mostró una tasa de inmunogenicidad de 4% (56 de 1434 pacientes que recibieron tratamiento continuo con vedolizumab fueron positivos para anticuerpos anti-vedolizumab en cualquier momento durante el tratamiento). Nueve de esos 56 pacientes fueron positivos persistentes (positivos para anticuerpos anti-vedolizumab en dos o más visitas del estudio) y 33 pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra vedolizumab.

La frecuencia con la que se detectaron anticuerpos antivedolizumab en pacientes 16 semanas después de la última dosis de vedolizumab (aproximadamente cinco veces la vida media luego de la última dosis) fue de aproximadamente 10% en los estudios controlados de 52 semanas.

En los estudios controlados de 52 semanas, el 5% (3 de 61) de los pacientes que presentaron un evento adverso calificado como RRI por el investigador, fueron positivos para anticuerpos anti-vedolizumab de forma persistente.

En general, no se encontró correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos antivedolizumab y la respuesta clínica o los eventos adversos. Sin embargo, el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antivedolizumab fue demasiado limitado para hacer una evaluación definitiva.

Neoplasia maligna

En general, los resultados del programa clínico hasta la fecha no sugieren un incremento en el riesgo de presentar neoplasias malignas con el tratamiento de vedolizumab. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo fue limitada. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en marcha.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y 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. 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.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de 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. 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. 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.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de la tercera edad. Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad no tiene efecto.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Vedolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Método de administración

Vedolizumab se debe administrar solamente por infusión intravenosa. Se debe reconstituir y posteriormente diluir, antes de la administración intravenosa. Vedolizumab se administra como infusión intravenosa durante 30 minutos. No administrar en forma de bolo o push intravenoso. El polvo liofilizado de vedolizumab se debe reconstituir con agua estéril para inyección y se debe diluir en 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o en 250 mL de solución estéril de Lactato de Ringer antes de su administración. Luego de completar la infusión, enjuague con 30 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 30 mL de solución estéril de Lactato de Ringer. Se debe monitorizar a los pacientes durante y después de la infusión.

Instrucciones para la reconstitución y la infusión

1. Utilice técnica aséptica cuando prepare la solución de vedolizumab para infusión intravenosa.
2. Retire la tapa de apertura fácil del vial y limpie con un algodón humedecido en alcohol. Reconstituya vedolizumab con 4,8 mL de agua estéril para inyección a temperatura ambiente (20°C-25°C), utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón y dirija el líquido de agua estéril para inyección hacia la pared del vial, con el fin de evitar la formación excesiva de espuma.
4. Mueva suavemente el vial en círculos durante al menos 15 segundos. No lo agite energícamente ni lo invierta.
5. Deje reposar el vial durante unos 20 minutos a temperatura ambiente (20°C-25°C) para permitir la reconstitución y eliminar cualquier resto de espuma; durante este tiempo puede mover en círculos el vial y comprobar la disolución. Si no se ha disuelto completamente al cabo de 20 minutos, déjelo reposar otros 10 minutos. No utilice el vial si el medicamento no se ha disuelto después de 30 minutos.
6. Antes de la disolución, inspeccionar la presencia de partículas y de decoloración en la solución reconstituida. La solución debe ser transparente u opalescente, de incolora a amarillo pálido y sin partículas visibles. La solución reconstituida que presente un color no característico o contenga partículas no debe administrarse.
7. Una vez reconstituido, invierta suavemente el vial 3 veces.
8. Inmediatamente extraiga 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido, utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
9. Añada los 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido a 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 250 mL de solución de Lactato de Ringer y mezcle suavemente la bolsa de infusión (no hay que extraer 5 ml de de la bolsa de infusión antes de añadir vedolizumab). No añada otros medicamentos a la solución de infusión preparada ni al equipo utilizado para la infusión intravenosa. Administre la solución de infusión durante 30 minutos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS 1.0 allegado mediante radicado No. 20201208795
- Información para prescribir versión CCDS 1.0 allegado mediante radicado No. 20201208795

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.25. SIAX® 50 U

Expediente : 20051747
Radicado : 20201209902
Fecha : 10/11/2020
Interesado : Global Skin LTDA

Composición:

Cada vial contiene 50 unidades de complejo de Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum.

Forma farmacéutica:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Blefaroespasma esencial benigno en pacientes mayores de 18 años, tratamiento de la deformidad de pie equino debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, mayores de 2 años, mejoramiento temporal de la aparición de las arrugas glabellares moderadas a severas asociadas con las actividades del músculo corrugador y / o del músculo prócer en adultos a partir de los 18 y hasta los 65 años.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes del producto.
 - Pacientes con alteración neuromuscular sistémica (miastenia grave aguda, síndrome de Lambert-Eaton, esclerosis lateral amiotrófica, etc.), el efecto de relajación muscular de este medicamento puede empeorar la enfermedad.
 - Pacientes con disfunción respiratoria grave cuando se utilizan para la distonía cervical.
- Mujeres embarazadas o que pueden estarlo y madres en lactancia.

Precauciones y advertencias:

Como el ingrediente activo del Siax® es la Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium botulinum (neurotoxina derivada del Clostridium botulinum), la dosis y la frecuencia de administración recomendadas deben observarse con total precaución.

La seguridad y el uso efectivo de Siax® depende del almacenamiento adecuado para el producto, de la selección de una dosis recomendada, y de la ejecución de técnicas apropiadas de reconstitución y aplicación de técnicas de administración.

Los médicos que administren Siax® deben conocer la anatomía neuromuscular del área involucrada, así como las alteraciones anatómicas causadas por procedimientos quirúrgicos previos. Deben evitarse las inyecciones de Siax® en estructuras anatómicas vulnerables.

Se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del Siax®. No deben excederse ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas para Siax®.

Debe tenerse precaución cuando Siax® se utiliza en presencia de inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando existe debilidad o atrofia excesiva en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento que involucra inyecciones, se han reportado eventos de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematoma asociado con la inyección de Toxina Botulínica, incluyendo Siax®. Igualmente, el dolor y/o la ansiedad asociados con la aguja han resultado en respuesta vasovagal, incluyendo hipotensión sintomática temporal y síncope.

El Siax® debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que estén bajo tratamiento con relajantes musculares (espectinomicina HCl, baclofeno, etc.), aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexifenidilo HCl, etc.), benzodiacepinas y medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



base de benzamida (triapida HCl, sulpirida, etc.). Se puede aumentar la relajación muscular o se puede aumentar el riesgo de disfagia.

En algunos casos, se puede observar el efecto de la Toxina Botulínica, incluyendo Siax®, más allá del sitio de inyección. Se han reportado síntomas consistentes con el mecanismo de acción de la Toxina Botulínica, algunas horas o semanas posteriores a la inyección, incluyendo: astenia, debilidad muscular general, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, debilidad facial, dificultad para hablar y deglutir, constipación, incontinencia urinaria, neumonía por aspiración y dificultad respiratoria. Estas reacciones pueden ser factores que atenten contra la vida, aunque también pueden ocurrir en pacientes con enfermedades de base y co-morbilidades que pudieran hacerlos susceptibles a sufrir dichos síntomas y en pacientes tratados contra la espasticidad y otras condiciones, a los que se les han administrado altas dosis. Los pacientes (o sus cuidadores) deben ser advertidos de que deben buscar ayuda médica inmediata, en caso de presentarse alguna alteración en la deglución, el habla, la respiración o alguna otra condición asociada al uso de Siax®.

Eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras Toxinas Botulínicas, cuando se inyectaron directamente en las glándulas salivares, región orofaríngea, esófago y estómago. No se han establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección. Algunos pacientes mostraron disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado al proceso de inyección fue reportado luego de la administración de Toxina Botulínica cerca al tórax. Debe tenerse precaución cuando el Siax® es inyectado cerca a los pulmones, especialmente en los ápices. No se han comprobado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Siax® para el tratamiento de blefaroespasmos, espasmo hemifacial y distonía cervical idiopática en niños menores de 12 años. No se han evaluado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Siax® para el tratamiento de hiperhidrosis primaria de axila en niños menores de 18 años.

La disminución del parpadeo, luego de la inyección de Toxina Botulínica en el músculo orbicular, puede resultar en exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlceras de la córnea, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio craneal VII. Se debe realizar un examen meticuloso de la sensación de la córnea en ojos con cirugías previas; la inyección en el área del párpado inferior no debe aplicarse para evitar ectropión; y debe administrarse un tratamiento efectivo para cualquier defecto epitelial, incluyendo gotas para protección ocular, ungüentos, lentes de contacto, geles o cobertura del ojo con gasa u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la Toxina Botulínica, se debe tener precaución durante el tratamiento a pacientes con riesgo de glaucoma por el cierre angular, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

El tratamiento con Toxina Botulínica, no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunto con la reparación quirúrgica. Además, todavía existen dudas con la eficacia de la terapia con la Toxina Botulínica en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario, causado por excesiva resección quirúrgica del antagonista. Es posible que se requieran varias inyecciones a lo largo del tiempo, para incrementar la eficacia.

Durante la administración de otra Toxina Botulínica para el tratamiento del estrabismo, se presentaron varios casos de hemorragia retrobulbar, comprometiendo la circulación retinal, debido a la penetración de la aguja en la órbita. También se ha presentado la penetración del globo ocular con agujas. Es necesario realizar una oftalmoscopia, para poder diagnosticar apropiadamente esta condición. Luego de inducir la parálisis en los músculos extraoculares, se puede presentar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cubriendo el ojo afectado.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En raras ocasiones, se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero, pero se han reportado algunas otras manifestaciones de hipersensibilidad como sarpullido, edema de tejidos blandos y disnea, luego del uso de Toxina Botulínica, ya sea como medicamento único o en combinación con productos asociados a reacciones similares. En caso de una reacción similar, no se deben aplicar inyecciones adicionales y debe implementarse inmediatamente una terapia médica apropiada.

Las personas con enfermedades neuropáticas del sistema nervioso periférico (como la esclerosis lateral amiotrófica o la neuropatía motora) o trastornos de las uniones neuromusculares (como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton), pueden estar en mayor riesgo de experimentar efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, por dosis típicas de Toxina Botulínica. La literatura médica publicada sobre inyección de otras Toxinas Botulínicas indica muy pocos casos de administración de Toxina Botulínica en pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas, en las que los pacientes muestran extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de esos casos, la disfagia tuvo una duración de varios meses y dicha condición requirió la colocación de un tubo de alimentación gástrica.

La disfagia es un evento adverso frecuentemente reportado, luego de tratar pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de Toxinas Botulínicas. En esos pacientes, existen pocos reportes de casos de disfagia grave, suficientes para justificar la inserción de un tubo de alimentación gástrica. Existen pocos reportes de casos en los que, luego de presentarse un diagnóstico de disfagia, el paciente haya desarrollado neumonía por aspiración y finalmente muriera. Las inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden asociarse a un riesgo aumentado de infección de vías aéreas y disfagia. Al mismo tiempo, la disfagia ha resultado en una menor ingestión de comida sólida y líquidos y con esto, en a pérdida de peso y deshidratación. Estos pacientes con disfagia subclínica pueden tener un mayor riesgo de sufrir disfagia severa luego de la inyección de Toxina Botulínica.

Han existido muy pocos informes de eventos adversos que afecten el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia y ataque cardíaco; algunos de ellos con consecuencias fatales. Algunos de estos pacientes muestran un riesgo cardíaco preexistente o enfermedad cardiovascular. La relación exacta de estos eventos con la inyección de Toxina Botulínica no ha sido establecida. Debe tenerse precaución cuando se administre el producto a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente.

En pacientes con compromiso de la función respiratoria y que han sido tratados con otra Toxina Botulínica para la espasticidad de miembros superiores, se presentaron informes de disminución de la función pulmonar e infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En pacientes con hiperactividad del detrusor, asociada con alguna condición neurológica tratada con Toxina Botulínica, se reportó una disminución de la función pulmonar.

Se han reportado crisis convulsivas nuevas o recurrentes, generalmente en pacientes susceptibles a presentar esta clase de eventos, aunque su relación exacta con la inyección de Toxina Botulínica sigue siendo desconocida.

El uso de Toxina Botulínica para el tratamiento de la espasticidad focal solamente ha sido estudiado en asociación con los regímenes de atención usuales y no pretende reemplazar dichas opciones de tratamiento. La Toxina Botulínica probablemente no es eficiente para mejorar el rango de movimiento de articulaciones con una contractura fija. La Toxina Botulínica no debe ser usada para el tratamiento de la espasticidad focal en extremidades inferiores o en pacientes luego de un ataque cerebrovascular, si no se espera que la reducción del tono muscular mejore la función (marcha) o los síntomas (alivio del dolor). Se

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe tener precaución cuando se use la Toxina Botulínica para el tratamiento de pacientes con espasticidad causada por un ataque cerebrovascular, ya que existe un mayor riesgo de caída. El tratamiento con Toxina Botulínica debe ser iniciado en pacientes ancianos con antecedentes de ataque cerebrovascular y co-morbilidades significativas, solamente cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos. En raras ocasiones, se han presentado reportes espontáneos de muerte, ocasionalmente asociados a neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa, luego de un tratamiento con Toxina Botulínica. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historia reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

En pacientes con distonía espasmódica, que deban ser sometidos a cirugía electiva con anestesia general, debe evitarse el tratamiento con Toxina Botulínica, dado que dicha toxina relaja las cuerdas vocales e incrementa potencialmente, el riesgo de aspiración perioperatoria. Se recomienda que este procedimiento lo realicen médicos experimentados y en instalaciones debidamente preparadas para el manejo de posibles complicaciones.

En pacientes con hiperhidrosis primaria de axila, se deben evaluar posibles causas de hiperhidrosis secundaria, con el fin de evitar el tratamiento sintomático sin haber hecho un diagnóstico exacto o haber sido tratada la causa subyacente.

En pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, tratados con Toxina Botulínica, se deben tomar todas las precauciones para realizar una cistoscopia. A los pacientes sin cateterismo, se les debe evaluar la orina residual luego de hacer micción, dos semanas después del tratamiento y en forma periódica de ahí en adelante, hasta alcanzar 12 semanas. A los pacientes se les debe indicar que consulten al médico, en caso de presentar dificultades urinarias, ya que pueden necesitar cateterismo. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento, los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar la cateterización post-tratamiento, en caso de ser necesario. Los pacientes con hiperactividad neurogénica del músculo detrusor pueden presentar disreflexia autonómica asociada al procedimiento y esta condición puede requerir terapia médica inmediata.

Debe tenerse precaución cuando se utilice Toxina Botulínica en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o imposibilidad de disminuir significativamente las arrugas glabellares, con estiramiento físico.

A pesar de que los factores que predisponen la formación de anticuerpos neutralizantes de la Toxina Botulínica no han sido bien caracterizados, se sabe que dichos factores pueden reducir la efectividad del tratamiento con Siax®, inhibiendo la actividad biológica de la toxina. La posibilidad de formación de anticuerpos puede ser minimizada inyectando menores dosis efectivas, debidamente administradas con el intervalo más alto posible, entre una inyección y otra.

Siax® contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre o el suero humano. La transmisión de enfermedades infecciosas por medio de agentes infecciosos no debe ser excluida totalmente; sin embargo, y teniendo en cuenta la apropiada selección del donante y el proceso de manufactura del producto, existe un riesgo extremadamente bajo de transmisión de enfermedades virales.

Reacciones adversas:

Generales

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Han sido raros los reportes espontáneos de muerte, en ocasiones asociadas a la disfagia, neumonía y/u otras debilidades significativas o anafilaxis, después del tratamiento con toxina botulínica. También han sido raros los reportes de eventos adversos asociados al sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de los cuales fueron casos fatales. La relación entre estos eventos adversos y la toxina botulínica no está confirmada. Los siguientes eventos adversos se han reportado en asociación con otros productos de toxina botulínica, pero se desconocen las relaciones exactas: erupción cutánea (incluido eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasisiforme), escozor y reacciones alérgicas; en general, estos eventos ocurren durante la primera semana después de la inyección del medicamento y generalmente son transitorios, pero pueden durar meses. Después de la inyección puede aparecer dolor local, sensibilidad y/o moretones, contracción, hinchazón, sensación de calor o hipertonia en el sitio de inyección o en los músculos adyacentes. Se notificaron síntomas seudogripales después del tratamiento (es decir, náuseas, fiebre, dolor muscular, etc.). El dolor o la ansiedad asociados a la inyección pueden dar lugar a reacciones vasovagales (es decir, hipotensión y desmayo) que requieren atención médica adecuada. La debilidad local del(los) músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, pueden también debilitarse los músculos adyacentes debido a la propagación de la toxina. Después de inyectar este medicamento en pacientes con blefaroespasm o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un mayor temblor electrofisiológico (variación rápida en una forma de onda) que no esta asociado a la debilidad muscular u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Blefaroespasm o

Se realizó un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, a doble ciego y controlado con tratamiento activo en pacientes de entre 18 y 75 años de edad con blefaroespasm o. La proporción de pacientes que había experimentado al menos un evento adverso fue del 16,13 % en el grupo de SIAX y del 27,59 % en el grupo de control. Se consideró que un total de 12 casos notificados eran posiblemente reacciones adversas al medicamento. La tasa de incidencia de las reacciones adversas al medicamento fue del 16,13 % en el grupo de SIAX y del 24,14 % en el grupo de control. Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes fueron la ptosis del párpado y la sensación de cuerpo extraño en el ojo en el grupo de SIAX.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes con blefaroespasm o

SOC/PT	SIAX (N = 31)	CONTROL (N = 29)
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	2 (6,45%)	3 (10,34%)
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	2 (6,45%)	-
Prurito en el ojo	1 (3,23%)	-
Edema palpebral	-	2 (6,90%)
Ojo seco	-	1 (3,45%)
Dolor ocular	-	1 (3,45%)

Parálisis cerebral (infantil)

En un ensayo clínico de fase 3, se evaluó la seguridad de SIAX para el tratamiento de la deformidad del pie equino provocada por la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral infantil. Se incluyó un total de 119 pacientes de entre 2 y 10 años en el estudio a doble ciego controlado con tratamiento activo. Nueve pacientes en el grupo de SIAX (15,00 %) y 9

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes en el grupo de control (15,25 %) notificaron eventos adversos. Se notificó una reacción adversa al medicamento de intensidad leve en el grupo de control.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes pediátricos con espasticidad de las extremidades inferiores

SOC/PT	SIAX (N = 60)	CONTROL (N = 59)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	1 (1,69%)
Debilidad muscular		

Líneas glabellares

En un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, a doble ciego y controlado con tratamiento activo, se incluyó un total de 313 sujetos de entre 20 y 65 años de edad que recibieron 20 unidades de SIAX u otra toxina botulínica para el tratamiento de las líneas glabellares. La proporción de sujetos que había experimentado al menos un evento adverso fue del 26,92 % en el grupo de SIAX y del 22,29 % en el grupo de control. La tasa de incidencia de las reacciones adversas al medicamento fue del 10,90 % en el grupo de SIAX y del 7,64 % en el grupo de control. La reacción adversa al medicamento más frecuente fue la ptosis del párpado en el grupo de SIAX.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en sujetos con líneas glabellares



SOC / PT	Siax* (N=156)	CONTROL (N=157)
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	5 (3,21%)	3 (1,91%)
Conjuntivitis	1 (0,64%)	-
Ojo seco	1 (0,64%)	-
Alteración muscular extraocular	1 (0,64%)	4 (2,55%)
Dolor ocular	1 (0,64%)	-
Trastorno del párpado	1 (0,64%)	1 (0,64%)
Edema palpebral	1 (0,64%)	-
Visión borrosa	1 (0,64%)	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Molestia en la zona de inyección	1 (0,64%)	-
Prurito en la zona de inyección	1 (0,64%)	-
Hinchazón local	1 (0,64%)	1 (0,64%)
Edema de cara	-	1 (0,64%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Edema periorbitario	1 (0,64%)	-
Prurito	-	1 (0,64%)
Trastornos gastrointestinales		
Sensibilidad de los dientes	-	1 (0,64%)
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	-	1 (0,64%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Estenosis de la columna vertebral	-	1 (0,64%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	1 (0,64%)	-
Trastornos renales y urinarios		
Secreción uretral	1 (0,64%)	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	1 (0,64%)	-
Tos productiva	1 (0,64%)	-

Espasticidad de las extremidades superiores después de un accidente cerebrovascular

Se incluyó un total de 196 pacientes de 20 años o más en el ensayo clínico de fase 3, a doble ciego, controlado con tratamiento activo y recibieron hasta 360 unidades de SIAx u otra toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores. Se encontró que la tasa de incidencia de eventos adversos fue del 39,80 % en el grupo de SIAx y del 41,84 % en el grupo de control.

Se notificaron reacciones adversas al medicamento en el 4,08 % del grupo de SIAx y en el 8,16 % del grupo de control. La reacción adversa al medicamento más frecuente fue el hematoma en el sitio de inyección en el grupo de SIAx. Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3, a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes con espasticidad de las extremidades superiores



SOC / PT	Siax* (N = 98)	CONTROL (N = 98)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Hematoma en la zona de inyección	2 (2,04%)	1 (1,02%)
Edema periférico	1 (1,02%)	-
Pirexia	-	1 (1,02%)
Trastornos del sistema nervioso		
Convulsión	-	1 (1,02%)
Cefalea	-	2 (2,04%)
Hemiparesia	-	1 (1,02%)
Crisis parciales	-	1 (1,02%)
Exploraciones complementarias		
Alanina aminotransferasa elevada	-	1 (1,02%)
Prueba de función hepática anormal	-	1 (1,02%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Tendinitis	1 (1,02%)	-
Debilidad muscular	-	1 (1,02%)

Líneas cantales laterales (Líneas patas de gallo)

Se realizó un ensayo clínico de fase 3 multicéntrico, doble ciego, controlado activamente en un total de 220 pacientes de 20 a 65 años con líneas cantales laterales. La proporción de pacientes que había experimentado al menos un evento adverso fue del 30,00 % en el grupo de SIAx y del 24,55 % en el grupo de control. La tasa de incidencia de las reacciones adversas al medicamento fue tres pacientes (2,73 %) de ambos grupos. Las reacciones adversas al SIAx fueron Cefalea cervicogénica, migraña, neuralgia occipital, ptosis palpebral, fibromialgia, dolor musculoesquelético y mialgia.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes con líneas cantales laterales

SOC/PT	SIAx (N = 110)	CONTROL (N = 110)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea cervicogénica	1 (0,91%)	-
Migraña	1 (0,91%)	-
Neuralgia occipital	1 (0,91%)	-
Cefalea	-	1 (0,91%)
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	1 (0,91%)	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Fibromialgia	1 (0,91%)	-
Dolor musculoesquelético	1 (0,91%)	-
Mialgia	1 (0,91%)	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cardenales en la zona de inyección	-	1 (0,91%)
Infecciones e infestaciones		
Herpes simple	-	1 (0,91%)

Distonía cervical

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad de dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, a doble ciego se evaluó mediante un análisis integrado. Un total de 108 pacientes había recibido SIAX para el tratamiento de la distonía cervical. La tasa de incidencia de eventos adversos para SIAX fue del 31,48 % y las reacciones adversas al medicamento para SIAX fueron del 25,00 %. Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, a doble ciego, en pacientes con distonía cervical

SOC / PT	Siax* (N=108)	CONTROL (N = 76)	Placebo (N = 34)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Debilidad muscular	9 (8,33%)	5 (6,58%)	-
Dolor musculoesquelético	2 (1,85%)	2 (2,63%)	-
Dolor de cuello	2 (1,85%)	1 (1,32%)	1 (2,94%)
Mialgia	1 (0,93%)	-	1 (2,94%)
Trismus	1 (0,93%)	3 (3,95%)	-
Hernia discal intervertebral	-	-	1 (2,94%)
Rigidez musculoesquelética	-	1 (1,32%)	-
Rigidez de la nuca	-	1 (1,32%)	-
Tortícolis	1 (0,93%)	1 (1,32%)	-
Trastornos gastrointestinales			
Disfagia	9 (8,33%)	6 (7,89%)	-
Malestar epigástrico	1 (0,93%)	-	-
Náusea	1 (0,93%)	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Dolor	4 (3,70%)	5 (6,58%)	-
Dolor en la zona de inyección	2 (1,85%)	1 (1,32%)	-
Dolor axilar	1 (0,93%)	-	-
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	3 (2,78%)	4 (5,26%)	-
Temblor cefálico en reposo	2 (1,85%)	-	-
Mareo	-	2 (2,63%)	1 (2,94%)
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	2 (1,85%)	-	1 (2,94%)
Herpes zóster	1 (0,93%)	-	-
Trastornos psiquiátricos			
Depresión	1 (0,93%)	-	-
Insomnio	1 (0,93%)	-	-
Alteración del humor	1 (0,93%)	-	-
Trastorno de ansiedad	-	1 (1,32%)	-
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	1 (0,93%)	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disfonía	1 (0,93%)	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	1 (0,93 %)	-	-
Reacción cutánea	-	1 (1,32 %)	-
Trastornos del oído y del laberinto			
Efusión del oído medio	-	-	1 (2,94 %)

Interacciones:

- La eficacia de los productos de toxina botulínica puede potenciarse cuando estos se administran de forma conjunta con antibióticos aminoglucósidos u otros fármacos que

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interfieren con la transmisión neuromuscular, como los relajantes musculares de tipo tubocurarina. La administración continua de SIAX en combinación con antibióticos aminoglucósidos o espectinomina está contraindicada. Los pacientes tratados con SIAX deben usar con cautela la polimixina, la tetraciclina o la lincomicina.

- Se desconoce el efecto de la administración de varios serotipos de neurotoxina botulínica en forma simultánea o dentro de un periodo de varios meses. La administración de Siax® puede empeorar la debilidad neuromuscular excesiva.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

- Blefaroespasma

Siax® reconstituido (ver la tabla de dilución) se inyecta utilizando una aguja estéril calibre 27 - 30 sin guía electromiográfica cuando se administra para el blefaroespasma. La dosis inicial recomendada es de 1,25 a 2,5 U (0,05 ml a 0,1 ml en cada sitio) inyectada en el músculo orbicular medial y pretarsal posterior del párpado superior y en el músculo orbicular pretarsal lateral del párpado inferior. En general, el efecto inicial de las inyecciones se puede apreciar en los tres días siguientes y alcanza su pico dentro de una a dos semanas después del tratamiento.

Los efectos de cada tratamiento deben durar aproximadamente tres meses y este proceso se puede repetir según se desee. Si el tratamiento inicial se considera ineficaz (si el efecto no dura más de dos meses), la dosis puede aumentarse hasta dos veces durante las sesiones de repetición del tratamiento. Sin embargo, parece haber pocos beneficios de inyectar más de 5,0 U por sitio.

Se puede desarrollar cierta tolerancia en el tratamiento del blefaroespasma si las inyecciones se administran con una frecuencia mayor a cada tres meses, siendo poco probable obtener un efecto permanente. La dosis acumulativa del tratamiento con Siax® en un período de 30 días no debe exceder las 200 U.

- Parálisis cerebral

Siax® reconstituido (ver la tabla de dilución) se debe inyectar utilizando una aguja estéril calibre 26 - 30 cuando se administra para la parálisis cerebral pediátrica. Se recomienda inyectarlo en cada una de las cabezas media y lateral de los músculos gastrocnemios. Se recomienda una dosis total de 4 U/kg de peso corporal para los músculos gastrocnemios afectados en pacientes con hemiplejía y la dosis máxima administrada no debe exceder las 200 U/paciente por vez. En pacientes con diplejía, se debe administrar una dosis total de 6 U/kg de peso corporal dividida entre ambas piernas. Después de la inyección, los pacientes deben ser vigilados por al menos 30 minutos para identificar la aparición de eventos adversos agudos.

- Líneas glabellares

Siax® debe reconstituirse con solución salina estéril (cloruro de sodio al 0,9%) hasta alcanzar 4 U/0,1 ml. Usando una aguja calibre 30 para inyección, se inyectan 20 U de Siax® en dos sitios sobre cada músculo corrugador y un sitio sobre el músculo prócer, lo que da un total de 5 sitios con 0,1 ml por sitio. Para reducir las complicaciones asociadas a los párpados caídos (ptosis), evite las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior, especialmente en pacientes con músculos corrugadores grandes. Al inyectar el extremo medio del músculo corrugador y en el punto medio entre cada ceja, se debe elegir

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un sitio alejado de al menos 1 cm del borde supraorbital. Siax® debe inyectarse con cuidado de forma que no entre en los vasos sanguíneos.

Para prevenir la efusión de las áreas debajo del borde orbital coloque el dedo pulgar o índice firmemente en esta área antes de la inyección. Durante la inyección, la aguja debe dirigirse hacia arriba y hacia el centro, y la dosis inyectada tiene que ser medida con precisión. El músculo corrugador y el músculo orbicular son los que mueven el centro de la frente y producen arrugas faciales. Los músculos prócer y depresor superciliar empujan la frente hacia abajo. El ceño fruncido o las arrugas glabellares son producidas por estos músculos. Debido a que la posición, el tamaño y el uso de estos músculos difieren entre una persona y otra, la dosis eficaz se determina según observaciones generales de la capacidad del paciente para mover los músculos superficiales inyectados.

El efecto del tratamiento con Siax® para las arrugas glabellares dura aproximadamente de 3 a 4 meses. La seguridad y la eficacia de dosis frecuentes de este medicamento no se han evaluado clínicamente y, por lo tanto, no se recomienda su uso frecuente. La primera administración de este medicamento generalmente induce la denervación química en los músculos inyectados 1 a 2 días después de la inyección y la intensidad de este efecto aumenta durante la primera semana.

- Espasticidad en extremidades superiores

La dosis exacta y cantidad de sitios de inyección deben adaptarse a cada persona según el tamaño, la cantidad y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular a nivel local y las respuestas del paciente a tratamientos previos. La mejoría clínica en el tono muscular se observó dentro de 4 a 6 semanas después del tratamiento. En un ensayo clínico se administraron las siguientes dosis:

Músculo	Dosis total: cantidad de sitios
Bíceps braquial	100 – 200 U: hasta 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U: 1 – 2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U: 1 – 2 sitios
Flexor cubital del carpo	10 – 50 U: 1 – 2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U: 1 – 2 sitios

En un ensayo clínico, la dosis no excedió el máximo de 360 U y se inyectó dividiendo la dosis para cada músculo.

Siax® reconstituido se inyectó usando una aguja estéril de calibre 24 – 30 en los músculos superficiales. En músculos más profundos puede administrarse con agujas de mayor longitud. La inducción de electromiografía y las técnicas de estimulación nerviosa son útiles para localizar los músculos.

- Líneas cantales laterales

Las líneas cantales laterales surgen en gran medida de la actividad de los músculos orbicularis oculi alrededor del ojo, responsables del parpadeo y del cierre de los párpados. La contracción forzada de la orbicularis oculi produce pliegues laterales y radiales (líneas patas de gallo), que se originan en el canto lateral. La distribución de estas líneas radiales difiere entre los pacientes. Las inyecciones deben administrarse con la punta biselada de la aguja hacia arriba y orientada hacia afuera del ojo. Inyectar 4 unidades de Siax® reconstituido en 3 sitios por lado (6 puntos de inyección en total) en el músculo orbicularis oculi lateral para un total de 24 unidades (12 unidades por lado). No se ha evaluado la

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguridad y eficacia de este producto con respecto al periodo de retratamiento para las líneas cantales laterales.

- Distonía cervical

Con una jeringa de calibre 25-30 y del tamaño adecuado, administre el producto diluido (consulte la Tabla de dilución). Utilice agujas de una longitud adecuada según la profundidad del tejido muscular.

Administre el producto donde sea necesario (es decir, el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, el grupo de los escalenos, el esplenio del cuello, el trapecio, etc.) para el tratamiento de la distonía cervical. (Por favor, referirse a 'Información para el médico')

En caso de dificultad para distinguir entre los diferentes músculos, se puede administrar la inyección con guía electromiográfica (EMG). La dosis para un sitio no debe superar las 50 U. Al administrar el producto en la región del músculo esternocleidomastoideo, la dosis no debe superar las 100 U. Para minimizar la incidencia del trastorno del habla, no se debe realizar la administración a ambos lados de los músculos del cuello. En la primera etapa del tratamiento, la dosis total no debe superar las 200 U, y las dosis posteriores a la dosis inicial se ajustan según el grado de respuesta a la primera administración del producto. La dosis por tratamiento no debe superar las 300 U.

La evaluación de la eficacia y la seguridad de Siax® en relación con la distonía cervical se realizaron durante 12 semanas después de la administración de una dosis única para los pacientes con trastorno neurológico del movimiento.

* Información para el médico

En dos ensayos clínicos en los que participaron pacientes con distonía cervical, la dosis mediana total para 108 sujetos que recibieron Siax® fue de 167,5 unidades, y la dosis para cada músculo (sitio de inyección) es la siguiente:

[Técnica de Dilución]

Músculo (sitio de inyección)	Cantidad de pacientes	Dosis expuesta en el ensayo clínico (unidad)		
		Mediana	Media ± DE	25~75%
Esternocleidomastoideo	94	40	47,63±23,45	30~70
Longísimo	11	30	29,27±20,66	30~40
Esplenio del cuello	22	50	53,02±22,59	50~65
Elevador de la escápula	41	30	36,62±23,56	30~40
Escaleno	19	20	25,79±16,85	20~30
Esplenio de la cabeza	102	60	63,63±29,63	60~75
Trapecio	53	25	33,42±22,10	25~50
Semiespinoso de la cabeza	41	40	44,39±26,49	40~50

Antes de la inyección, reconstituya Siax® liofilizado con solución salina estéril sin agregar preservantes. El diluyente recomendado es el cloruro de sodio al 0,9%. Agregue la cantidad adecuada de diluyente a una jeringa del tamaño apropiado. Agregue lentamente el diluyente al frasco porque el medicamento se desnaturalizará si se producen burbujas o fluctuaciones similares. Si el diluyente no se agrega al frasco en condiciones de vacío, el frasco debe desecharse. Registre la fecha y la hora de la reconstitución en la etiqueta y administre el medicamento reconstituido en su totalidad dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución. El medicamento reconstituido debe almacenarse en un refrigerador (entre 2

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y 8°C) y debe ser transparente, incoloro y estar libre de materias extrañas. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes del tratamiento para detectar la presencia de materias extrañas y decoloración. No use un mismo frasco para más de un paciente ya que este medicamento y diluyente no contienen preservantes.

<Tabla de dilución>

Diluyente agregado (Inyección de cloruro de sodio al 0,9%)	Dosis resultante (U/0,1ml)
0,5 ml	10,0 U
1,0 ml	5,0 U
2,0 ml	2,5 U
4,0 ml	1,25 U

Nota: Estas diluciones se han calculado para un volumen de inyección de 0,1 ml. También es posible reducir o aumentar la dosis inyectando un volumen más pequeño o más grande desde 0,05 ml (dosis disminuida en un 50%) hasta 0,15 ml (dosis aumentada en un 50%).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 12 junio 2020 allegado mediante radicado No. 20201209902

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.26. NOVOEIGHT® 250 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20082671
Radicado : 20201210497
Fecha : 11/11/2020
Interesado : Novo Nordisk A/ S

Composición:
Cada vial contiene 250 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:
Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfodema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}.$$

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de trombotoplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210497
- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210497
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210497

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.27. **NOVOEIGHT® 500 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20090706
Radicado : 20201210511
Fecha : 11/11/2020
Interesado : Novo Nordisk A/ S

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}.$$

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210511
- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210511
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210511

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.28. **NOVOEIGHT® 1000 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20090707
Radicado : 20201210530
Fecha : 11/11/2020
Interesado : Novo Nordisk A/ S

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfedema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210530
- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210530
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210530

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.29. **NOVOEIGHT® 1500 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20090708
Radicado : 20201210519
Fecha : 11/11/2020
Interesado : Novo Nordisk A/ S

Composición:

Cada vial contiene 1500 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos:

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfodema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la
procedimientos terapéuticos			infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

*** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y Cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

Control durante el tratamiento

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis

Cuando se usa un tiempo de trombotoplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210519
- Información para prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210519
- Instructivo de uso CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201210519

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.30. ERITROMAX 2000 UI SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20096478
Radicado : 20201212450
Fecha : 12/11/2020
Interesado : Blau Farmacéutica S.A.

Composición:

Cada ampolla contiene 2000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante (Epoetin Alfa)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.
Anemia debida a zidovudina en pacientes con hvi.
Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer.
Reducción de transfusión alogénica.

Contraindicaciones:

- Hipertensión no controlada
- aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos
- hipersensibilidad a eritropoyetina.

Precauciones y advertencias:

En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión. Durante el tratamiento con eritromax®, debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. Las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo.

Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea. Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dl. Una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente. Durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina. Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con eritromax® deberá ser interrumpido. Luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 u.i./kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. Si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dl. No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular.

Reacciones adversas:

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con eritropoyetina. Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, trombosis, síntomas “flu-like” (similares a los de la gripe), hipercalemia.

Interacciones:

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente). Nota: combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la eritropoyetina.

Agentes antihipertensivos:

La eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea.

Heparina:

Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular.

Suplementos de hierro:

Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrans, por aumentar la eritropoyesis.

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis inicial:

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberá ser aumentada de 15- 25 u.i./kg tres veces a la semana, con intervalos de 2 semanas, o mejor, después de dos semanas del tratamiento inicial, a 40-55 u.i./kg tres veces a la semana, y si es necesario aumentar, llegar a 60- 75 u.i. /kg hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dl (hematocrito 30-35%).

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente, el nivel de hierro ferritina debe ser mantenido cerca de 100ng/ml, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente aumenta muy rápidamente (cerca de 2g/dl a la semana), el tratamiento con eritromax® debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando son reestablecidos los niveles deseados.

Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser tenidas en cuenta otras causas de anemia (deficiencia de vitamina b12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc), caso contrario, la eficiencia de la eritropoyetina no puede ser garantizada.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El límite máximo de la dosis de este medicamento es de 225 u.i./kg a la semana, no debe jamás ser sobrepasado sin ser analizados

Previamente otros factores que pueden contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 u.i./kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

Tratamiento prolongado:

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 u.i./kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis.

Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 u.i./kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias, infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia de medula ósea y entonces solamente así la dosis de eritromax® podrá ser aumentada en niveles escalonados de 15-25 u.i./kg por dosis durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico.

No se recomienda exceder 200 u.i./kg tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la eritropoyetina puede ser retardado o reducido.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 7004700-01 allegado mediante radicado No. 20201212450
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201212450

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.31. FABRAZYME 5mg

Expediente : 19951125
Radicado : 20201215020
Fecha : 18/11/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 5 mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme. Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardiaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión. Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardiaca.

Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme. Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE, y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme. De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente el tratamiento con

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

Información para los pacientes

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un Registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres, así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El Registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en la leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo. Si desea más información, visite la página www.fabryregistry.com o contáctese a través de email a help@fabryregistry.com.

Pruebas de laboratorio

No existen pruebas comerciales para detectar anticuerpos contra Fabrazyme. Si se justifica realizar la prueba, comuníquese con el representante local de Sanofi Aventis.

Interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han hecho estudios en animales ni en humanos para evaluar el potencial carcinógeno o mutágeno de Fabrazyme.

No se han hecho estudios que evalúen los posibles efectos de Fabrazyme sobre la fertilidad humana.

Embarazo: Categoría B

Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas a dosis de hasta 30 veces la dosis que se usa en el hombre, sin que se observara indicio alguno de deterioro de la fertilidad o efectos negativos sobre el desarrollo embriofetal debido a Fabrazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre reproducción animal no siempre predicen el efecto en el hombre, este medicamento solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Deberá instarse a las mujeres fértiles a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Madres lactantes

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se desconoce si Fabrazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar Fabrazyme a una mujer lactante.

Deberá instarse a las mujeres lactantes a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Efectos en las mujeres

Aunque la enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X, algunas mujeres heterocigóticas pueden presentar signos y síntomas de dicha enfermedad debido a la variabilidad de la desactivación intracelular del cromosoma X.

En dos estudios clínicos diferentes de Fabrazyme con diseño aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a un total de 12 pacientes femeninos adultos con enfermedad de Fabry, y en un estudio pediátrico con diseño abierto y sin grupo de control se evaluó a dos niñas de 11 años con enfermedad de Fabry. Aunque los datos de seguridad y eficacia que se obtuvieron para los pacientes femeninos en esos estudios clínicos son escasos, no hay indicio alguno de que los efectos de Fabrazyme difieran de los observados en los pacientes masculinos.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se evaluaron en un estudio internacional, multicéntrico, sin grupo de control, en abierto, para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia, realizado con 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 de sexo masculino, 2 de sexo femenino) que tenían entre 8 y 16 años en el momento del inicio del tratamiento. Todos los pacientes recibieron dosis de 1 mg/kg de Fabrazyme cada 2 semanas durante un máximo de 48 semanas. En la visita basal, los 14 pacientes masculinos presentaban niveles elevados de GL-3 plasmática (es decir $> 7,03 \mu\text{g/mL}$), mientras que dichos niveles eran normales en las 2 pacientes de sexo femenino. En el momento de la visita basal, en 12 de los 14 pacientes masculinos y en ninguna de las pacientes de sexo femenino se observaron inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares de las biopsias cutáneas. En las semanas 24 y 48 de tratamiento, los 14 pacientes masculinos tenían valores plasmáticos de GL-3 dentro del intervalo normal.

Los 12 pacientes masculinos que en la visita basal tenían inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares lograron puntuaciones de 0 para las inclusiones de GL-3 en las visitas 24 y 48 de tratamiento. Los niveles de GL-3 de las dos pacientes de sexo femenino se mantuvieron normales hasta la semana 48 del estudio. En este estudio no se detectó ningún problema nuevo de seguridad en pacientes pediátricos, y se encontró que el perfil general de seguridad y eficacia del tratamiento con Fabrazyme en dichos pacientes estaba en consonancia con el observado en los adultos.

No se incluyeron pacientes menores de 8 años en los estudios clínicos. No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes menores de 8 años.

Uso Geriátrico

En los estudios clínicos de Fabrazyme no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si los mismos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes y más graves que se informaron con Fabrazyme son las reacciones asociadas con la infusión. Las reacciones serias y/o de aparición

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frecuente (incidencia $\geq 5\%$) relacionadas con el tratamiento, incluida la reacción a la infusión, consistieron en al menos uno de los siguientes eventos: escalofríos, piroxia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, vómitos, parestesia, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, lumbalgia, palidez, bradicardia, urticaria, hipotensión, edema facial, exantema y somnolencia. Los casos de somnolencia pueden atribuirse al pretratamiento con antihistamínicos especificado por el protocolo del ensayo clínico.

Otros eventos adversos serios que se comunicaron incluyen: ictus, dolor, ataxia, bradicardia, arritmia cardíaca, paro cardíaco, disminución del gasto cardíaco, vértigo, hipoacusia y síndrome nefrótico. Debido a que esos eventos adversos se presentan también como parte de las manifestaciones de la enfermedad de Fabry y debido al limitado número de pacientes estudiados, no es posible determinar cambios en la frecuencia o severidad de los mismos.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes, entre 16 y 61 años de edad, a dosis de Fabrazyme de 1,0 mg/kg cada dos semanas en dos ensayos clínicos diferentes con diseño en doble ciego y controlado con placebo, durante periodos que oscilan entre 1 y 35 meses (media 15,5 meses). Los 58 pacientes inscritos en uno de los dos estudios continuaron en un estudio de extensión en el que se administró Fabrazyme en abierto durante otros 54 meses. Antes de las infusiones se trató a los pacientes con antipiréticos y antihistamínicos.

Puesto que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables y controladas, las tasas que se observaron para las reacciones adversas podrían no pronosticar las tasas que se observen en la práctica clínica.

En la Tabla 3 se relacionan los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (independientemente de la relación) que se produjeron durante los periodos de tratamiento en doble ciego de los dos ensayos controlados con placebo. Los eventos adversos que se comunicaron se clasificaron mediante la terminología de categoría de sistema corporal y termino preferente del Diccionario Médico para Actividades de Registro (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	11 (14)	8 (13)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	4 (5)	2 (3)
Engrosamiento de la pared ventricular	4 (5)	1 (2)
Trastornos auditivos y del laberinto		
Hipoacusia	4 (5)	0
Acúfenos	6 (8)	2 (3)
Trastornos gastrointestinales		
Molestias estomacales	5 (6)	1 (2)
Odontalgia	5 (6)	2 (3)
Vómitos	19 (24)	14 (23)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Evento adverso	8 (10)	3 (5)
Molestias torácicas	4 (5)	1 (2)
Escalofríos	34 (43)	8 (13)
Cansancio	20 (25)	10 (17)
Sensación de frío	8 (10)	1 (2)
Edema periférico	17 (21)	4 (7)
Dolor	13 (16)	8 (13)
Pirexia	29 (36)	12 (20)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	6 (8)	3 (5)
Infección fúngica	4 (5)	0
Infección de las vías respiratorias inferiores	9 (11)	1 (2)
Rinofaringitis	22 (28)	9 (15)
Faringitis	5 (6)	1 (2)
Sinusitis	7 (9)	2 (3)
Infección de las vías respiratorias superiores	15 (19)	6 (10)
Infección viral	4 (5)	0
Infección viral de las vías respiratorias superiores	5 (6)	1 (2)
Heridas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
Excoriación	7 (9)	1 (2)
Caída	5 (6)	2 (3)
Hemorragia posterior al procedimiento	4 (5)	1 (2)
Dolor durante el procedimiento	20 (25)	12 (20)
Estudios		
Bicarbonato sanguíneo bajo	7 (9)	4 (7)
Creatinina sanguínea alta	7 (9)	3 (5)
Presión arterial alta	8 (10)	2 (3)
Temperatura corporal alta	5 (6)	1 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Lumbalgia	13 (16)	6 (10)
Espasmos musculares	4 (5)	1 (2)
Mialgia	6 (8)	2 (3)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo (continuación)

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de cuello	4 (5)	1 (2)
Dolor en una extremidad	15 (19)	5 (8)
Trastornos del sistema nervioso		
Sensación de quemazón	5 (6)	0
Mareos	17 (21)	6 (10)
Cefalea	31 (39)	17 (28)
Hipoestesia	7 (9)	5 (8)
Parestesia	25 (31)	11 (18)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	6 (8)	3 (5)
Depresión	5 (6)	1 (2)
Insomnio	7 (9)	4 (7)
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria	4 (5)	2 (3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	26 (33)	15 (25)
Disnea	6 (8)	1 (2)
Congestión nasal	15 (19)	9 (15)
Dolor faringolaríngeo	13 (16)	9 (15)
Congestión de las vías respiratorias	6 (8)	1 (2)
Sibilancias	5 (6)	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Dermatitis de contacto	4 (5)	1 (2)
Prurito	6 (8)	3 (5)
Exantema	8 (10)	5 (8)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	4 (5)	2 (3)

Los eventos adversos que se observaron en el estudio de fase 1/2 y en el periodo de tratamiento en abierto del estudio de extensión posterior al estudio controlado no difirieron en cuanto a naturaleza o intensidad.

Se encontró que el perfil de seguridad de Fabrazyme en los pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (entre 8 y 16 años) estaba en consonancia con el observado en los adultos. No se ha evaluado la seguridad de Fabrazyme en pacientes menores de 8 años.

Inmunogenia

De los pacientes tratados con Fabrazyme en estudios clínicos, 95 de 121 (79%) adultos y 11 de 16 (69%) pediátricos (106 de 137,77% de todos los pacientes) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme. La mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos IgG lo hacen en los primeros 3 meses de exposición. De las 14 pacientes de sexo femenino que recibieron Fabrazyme en los estudios clínicos, 4 (dos pacientes adultas y dos pediátricas) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme.

Se purificaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme procedentes de 15 pacientes con títulos elevados de anticuerpos (≥ 12.800) y se estudió su capacidad de inhibición de la actividad enzimática in vitro. En las condiciones de este ensayo, la mayoría de esos 15 pacientes presentaron una inhibición de la actividad enzimática in vitro que osciló entre el 21 y 74%, en al menos uno de los intervalos de tiempo medidos en el estudio. No se ha realizado

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ninguna evaluación de la inhibición de la captación de enzima por las células. No se observó patrón alguno en la reactividad individual de los pacientes a lo largo del tiempo. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos de unión y/o inhibición contra Fabrazyme. En los pacientes observados en el estudio de extensión en abierto, tras la formación de anticuerpos se mantuvo la reducción de la GL-3 plasmática y de las inclusiones de GL-3 en los capilares cutáneos superficiales.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes para los cuales el resultado de la prueba se consideró positivo a anticuerpos contra Fabrazyme cuando se usaron ensayos de detección de anticuerpos basados en técnicas de ELISA y radioinmunoprecipitación. Esos resultados dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia de anticuerpos que se observa con un ensayo puede verse afectada por diversos factores, como el manejo de la muestra, su momento de obtención, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Fabrazyme con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría ser engañosa.

Las pruebas de IgE se realizaron a alrededor de 60 pacientes participantes en ensayos clínicos que sufrieron reacciones moderadas a severas a la infusión o en los que se sospechó la existencia de activación mastocitaria. De esos pacientes, 7 dieron resultado positivo para anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme o presentaron una prueba cutánea positiva a Fabrazyme. Se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que durante los ensayos clínicos con Fabrazyme habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1,0 mg/kg de peso corporal administrados como una infusión IV cada 2 semanas. Los pacientes deben recibir antipiréticos antes de la infusión.

La velocidad de infusión inicial no debe superar 0,25 mg/min (15 mg/h). La velocidad de infusión se puede disminuir, si se presentan reacciones asociadas a la infusión. Una vez establecida la tolerancia del paciente a la infusión, la velocidad se puede aumentar en incrementos de 0,05 a 0,08 mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/h) en cada infusión posterior. Para pacientes de menos de 30 kg, la velocidad máxima de infusión debe permanecer en 0,25 mg/min (15 mg/h). Para los que pesen \geq 30 kg, la duración de la infusión no debe ser inferior a 1,5 horas (según la tolerabilidad de cada paciente).

A los pacientes que hayan tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que hayan dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE contra Fabrazyme se les podría reinstaurar con éxito el tratamiento con Fabrazyme.

El esquema inicial de reinstauración debe ser una dosis baja a una menor velocidad de infusión, por ejemplo, la mitad de la dosis terapéutica (0,5 mg/kg) a un veinticincoavo de la velocidad inicial recomendada en general (0,01 mg/min). A partir de ese momento y por el resto de la infusión, cada 30 minutos se puede duplicar la velocidad de infusión, según lo

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tolere el paciente, hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min. Una vez que el paciente tolere la infusión, se puede aumentar la dosis hasta llegar a la dosis recomendada de 1,0 mg/kg cada dos semanas y la velocidad de infusión se puede aumentar lentamente. El periodo total de infusión no puede ser menor de 2 horas.

La infusión de Fabrazyme en casa debe considerarse para pacientes con buena tolerancia a las infusiones. La decisión de pasar a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos adversos durante la infusión en casa necesitarán detener de inmediato el proceso de infusión y buscar la atención de un profesional de la salud. Las siguientes infusiones deberán tener lugar en un entorno clínico. La dosis y la velocidad de infusión deberán ser constantes en casa y no deberán cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201098236
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201098236
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20201098236

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.32. FABRAZYME 35 mg

Expediente : 19951126
Radicado : 20201213396
Fecha : 13/11/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 35 mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.

Fabrazyme disminuye la acumulación de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio de los capilares renales y en algunos otros tipos celulares.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme. Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardiaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión. Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardiaca.

Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme. Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE, y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme. De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente el tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

Información para los pacientes

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un Registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres, así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El Registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en la leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo. Si desea más información, visite la página www.fabryregistry.com o contáctese a través de email a help@fabryregistry.com.

Pruebas de laboratorio

No existen pruebas comerciales para detectar anticuerpos contra Fabrazyme. Si se justifica realizar la prueba, comuníquese con el representante local de Sanofi Aventis.

Interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han hecho estudios en animales ni en humanos para evaluar el potencial carcinógeno o mutágeno de Fabrazyme.

No se han hecho estudios que evalúen los posibles efectos de Fabrazyme sobre la fertilidad humana.

Embarazo: Categoría B

Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas a dosis de hasta 30 veces la dosis que se usa en el hombre, sin que se observara indicio alguno de deterioro de la fertilidad o efectos negativos sobre el desarrollo embrionario debido a Fabrazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre reproducción animal no siempre predicen el efecto en el hombre, este medicamento solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Deberá instarse a las mujeres fértiles a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Madres lactantes

Se desconoce si Fabrazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar Fabrazyme a una mujer lactante.

Deberá instarse a las mujeres lactantes a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Efectos en las mujeres

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque la enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X, algunas mujeres heterocigóticas pueden presentar signos y síntomas de dicha enfermedad debido a la variabilidad de la desactivación intracelular del cromosoma X.

En dos estudios clínicos diferentes de Fabrazyme con diseño aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a un total de 12 pacientes femeninos adultos con enfermedad de Fabry, y en un estudio pediátrico con diseño abierto y sin grupo de control se evaluó a dos niñas de 11 años con enfermedad de Fabry. Aunque los datos de seguridad y eficacia que se obtuvieron para los pacientes femeninos en esos estudios clínicos son escasos, no hay indicio alguno de que los efectos de Fabrazyme difieran de los observados en los pacientes masculinos.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se evaluaron en un estudio internacional, multicéntrico, sin grupo de control, en abierto, para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia, realizado con 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 de sexo masculino, 2 de sexo femenino) que tenían entre 8 y 16 años en el momento del inicio del tratamiento. Todos los pacientes recibieron dosis de 1 mg/kg de Fabrazyme cada 2 semanas durante un máximo de 48 semanas. En la visita basal, los 14 pacientes masculinos presentaban niveles elevados de GL-3 plasmática (es decir $> 7,03 \mu\text{g/mL}$), mientras que dichos niveles eran normales en las 2 pacientes de sexo femenino. En el momento de la visita basal, en 12 de los 14 pacientes masculinos y en ninguna de las pacientes de sexo femenino se observaron inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares de las biopsias cutáneas. En las semanas 24 y 48 de tratamiento, los 14 pacientes masculinos tenían valores plasmáticos de GL-3 dentro del intervalo normal.

Los 12 pacientes masculinos que en la visita basal tenían inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares lograron puntuaciones de 0 para las inclusiones de GL-3 en las visitas 24 y 48 de tratamiento. Los niveles de GL-3 de las dos pacientes de sexo femenino se mantuvieron normales hasta la semana 48 del estudio. En este estudio no se detectó ningún problema nuevo de seguridad en pacientes pediátricos, y se encontró que el perfil general de seguridad y eficacia del tratamiento con Fabrazyme en dichos pacientes estaba en consonancia con el observado en los adultos.

No se incluyeron pacientes menores de 8 años en los estudios clínicos. No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes menores de 8 años.

Uso Geriátrico

En los estudios clínicos de Fabrazyme no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si los mismos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes y más graves que se informaron con Fabrazyme son las reacciones asociadas con la infusión. Las reacciones serias y/o de aparición frecuente (incidencia $\geq 5\%$) relacionadas con el tratamiento, incluida la reacción a la infusión, consistieron en al menos uno de los siguientes eventos: escalofríos, pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, vómitos, parestesia, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, lumbalgia, palidez, bradicardia, urticaria, hipotensión, edema

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



facial, exantema y somnolencia. Los casos de somnolencia pueden atribuirse al pretratamiento con antihistamínicos especificado por el protocolo del ensayo clínico.

Otros eventos adversos serios que se comunicaron incluyen: ictus, dolor, ataxia, bradicardia, arritmia cardiaca, paro cardiaco, disminución del gasto cardiaco, vértigo, hipoacusia y síndrome nefrótico. Debido a que esos eventos adversos se presentan también como parte de las manifestaciones de la enfermedad de Fabry y debido al limitado número de pacientes estudiados, no es posible determinar cambios en la frecuencia o severidad de los mismos.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes, entre 16 y 61 años de edad, a dosis de Fabrazyme de 1,0 mg/kg cada dos semanas en dos ensayos clínicos diferentes con diseño en doble ciego y controlado con placebo, durante periodos que oscilan entre 1 y 35 meses (media 15,5 meses). Los 58 pacientes inscritos en uno de los dos estudios continuaron en un estudio de extensión en el que se administró Fabrazyme en abierto durante otros 54 meses. Antes de las infusiones se trató a los pacientes con antipiréticos y antihistamínicos.

Puesto que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables y controladas, las tasas que se observaron para las reacciones adversas podrían no pronosticar las tasas que se observen en la práctica clínica.

En la Tabla 3 se relacionan los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (independientemente de la relación) que se produjeron durante los periodos de tratamiento en doble ciego de los dos ensayos controlados con placebo. Los eventos adversos que se comunicaron se clasificaron mediante la terminología de categoría de sistema corporal y termino preferente del Diccionario Médico para Actividades de Registro (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	11 (14)	8 (13)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	4 (5)	2 (3)
Engrosamiento de la pared ventricular	4 (5)	1 (2)
Trastornos auditivos y del laberinto		
Hipoacusia	4 (5)	0
Acúfenos	6 (8)	2 (3)
Trastornos gastrointestinales		
Molestias estomacales	5 (6)	1 (2)
Odontalgia	5 (6)	2 (3)
Vómitos	19 (24)	14 (23)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Evento adverso	8 (10)	3 (5)
Molestias torácicas	4 (5)	1 (2)
Escalofríos	34 (43)	8 (13)
Cansancio	20 (25)	10 (17)
Sensación de frío	8 (10)	1 (2)
Edema periférico	17 (21)	4 (7)
Dolor	13 (16)	8 (13)
Pirexia	29 (36)	12 (20)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	6 (8)	3 (5)
Infección fúngica	4 (5)	0
Infección de las vías respiratorias inferiores	9 (11)	1 (2)
Rinofaringitis	22 (28)	9 (15)
Faringitis	5 (6)	1 (2)
Sinusitis	7 (9)	2 (3)
Infección de las vías respiratorias superiores	15 (19)	6 (10)
Infección viral	4 (5)	0
Infección viral de las vías respiratorias superiores	5 (6)	1 (2)
Heridas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
Excoriación	7 (9)	1 (2)
Caída	5 (6)	2 (3)
Hemorragia posterior al procedimiento	4 (5)	1 (2)
Dolor durante el procedimiento	20 (25)	12 (20)
Estudios		
Bicarbonato sanguíneo bajo	7 (9)	4 (7)
Creatinina sanguínea alta	7 (9)	3 (5)
Presión arterial alta	8 (10)	2 (3)
Temperatura corporal alta	5 (6)	1 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Lumbalgia	13 (16)	6 (10)
Espasmos musculares	4 (5)	1 (2)
Mialgia	6 (8)	2 (3)

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3
Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo (continuación)

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de cuello	4 (5)	1 (2)
Dolor en una extremidad	15 (19)	5 (8)
Trastornos del sistema nervioso		
Sensación de quemazón	5 (6)	0
Mareos	17 (21)	6 (10)
Cefalea	31 (39)	17 (28)
Hipoestesia	7 (9)	5 (8)
Parestesia	25 (31)	11 (18)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	6 (8)	3 (5)
Depresión	5 (6)	1 (2)
Insomnio	7 (9)	4 (7)
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria	4 (5)	2 (3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	26 (33)	15 (25)
Disnea	6 (8)	1 (2)
Congestión nasal	15 (19)	9 (15)
Dolor faringolaríngeo	13 (16)	9 (15)
Congestión de las vías respiratorias	6 (8)	1 (2)
Sibilancias	5 (6)	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Dermatitis de contacto	4 (5)	1 (2)
Prurito	6 (8)	3 (5)
Exantema	8 (10)	5 (8)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	4 (5)	2 (3)

Los eventos adversos que se observaron en el estudio de fase 1/2 y en el periodo de tratamiento en abierto del estudio de extensión posterior al estudio controlado no difirieron en cuanto a naturaleza o intensidad.

Se encontró que el perfil de seguridad de Fabrazyme en los pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (entre 8 y 16 años) estaba en consonancia con el observado en los adultos. No se ha evaluado la seguridad de Fabrazyme en pacientes menores de 8 años.

Inmunogenia

De los pacientes tratados con Fabrazyme en estudios clínicos, 95 de 121 (79%) adultos y 11 de 16 (69%) pediátricos (106 de 137,77% de todos los pacientes) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme. La mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos IgG lo hacen en los primeros 3 meses de exposición. De las 14 pacientes de sexo femenino que recibieron Fabrazyme en los estudios clínicos, 4 (dos pacientes adultas y dos pediátricas) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme.

Se purificaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme procedentes de 15 pacientes con títulos elevados de anticuerpos (≥ 12.800) y se estudió su capacidad de inhibición de la actividad enzimática in vitro. En las condiciones de este ensayo, la mayoría de esos 15 pacientes presentaron una inhibición de la actividad enzimática in vitro que osciló entre el 21 y 74%, en al menos uno de los intervalos de tiempo medidos en el estudio. No se ha realizado

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ninguna evaluación de la inhibición de la captación de enzima por las células. No se observó patrón alguno en la reactividad individual de los pacientes a lo largo del tiempo. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos de unión y/o inhibición contra Fabrazyme. En los pacientes observados en el estudio de extensión en abierto, tras la formación de anticuerpos se mantuvo la reducción de la GL-3 plasmática y de las inclusiones de GL-3 en los capilares cutáneos superficiales.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes para los cuales el resultado de la prueba se consideró positivo a anticuerpos contra Fabrazyme cuando se usaron ensayos de detección de anticuerpos basados en técnicas de ELISA y radioinmunoprecipitación. Esos resultados dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia de anticuerpos que se observa con un ensayo puede verse afectada por diversos factores, como el manejo de la muestra, su momento de obtención, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Fabrazyme con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría ser engañosa.

Las pruebas de IgE se realizaron a alrededor de 60 pacientes participantes en ensayos clínicos que sufrieron reacciones moderadas a severas a la infusión o en los que se sospechó la existencia de activación mastocitaria. De esos pacientes, 7 dieron resultado positivo para anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme o presentaron una prueba cutánea positiva a Fabrazyme. Se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que durante los ensayos clínicos con Fabrazyme habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.
No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1,0 mg/kg de peso corporal administrados como una infusión IV cada 2 semanas. Los pacientes deben recibir antipiréticos antes de la infusión.

La velocidad de infusión inicial no debe superar 0,25 mg/min (15 mg/h). La velocidad de infusión se puede disminuir, si se presentan reacciones asociadas a la infusión. Una vez establecida la tolerancia del paciente a la infusión, la velocidad se puede aumentar en incrementos de 0,05 a 0,08 mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/h) en cada infusión posterior. Para pacientes de menos de 30 kg, la velocidad máxima de infusión debe permanecer en 0,25 mg/min (15 mg/h). Para los que pesen \geq 30 kg, la duración de la infusión no debe ser inferior a 1,5 horas (según la tolerabilidad de cada paciente).

A los pacientes que hayan tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que hayan dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE contra Fabrazyme se les podría reinstaurar con éxito el tratamiento con Fabrazyme.

El esquema inicial de reinstauración debe ser una dosis baja a una menor velocidad de infusión, por ejemplo, la mitad de la dosis terapéutica (0,5 mg/kg) a un veinticincoavo de la velocidad inicial recomendada en general (0,01 mg/min). A partir de ese momento y por el resto de la infusión, cada 30 minutos se puede duplicar la velocidad de infusión, según lo

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tolere el paciente, hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min. Una vez que el paciente tolere la infusión, se puede aumentar la dosis hasta llegar a la dosis recomendada de 1,0 mg/kg cada dos semanas y la velocidad de infusión se puede aumentar lentamente. El periodo total de infusión no puede ser menor de 2 horas.

La infusión de Fabrazyme en casa debe considerarse para pacientes con buena tolerancia a las infusiones. La decisión de pasar a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos adversos durante la infusión en casa necesitarán detener de inmediato el proceso de infusión y buscar la atención de un profesional de la salud. Las siguientes infusiones deberán tener lugar en un entorno clínico. La dosis y la velocidad de infusión deberán ser constantes en casa y no deberán cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201096978
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201096978
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20201096978

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.33. CEREZYME® 400U

Expediente : 20013754
Radicado : 20191217299 / 20191225577 / 20201214598
Fecha : 17/11/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 400U de Imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cerezyme (imiglucerasa) está indicado para el uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática (Tipo 1) o neuropática crónica (Tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro;
- trombocitopenia;
- enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D; hepatomegalia o esplenomegalia.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Los datos actuales utilizando un ELISA de cribado seguido de un ensayo de radioinmunoprecipitación de confirmación sugieren que, durante el primer año de tratamiento, se forman anticuerpos IgG frente a imiglucerasa en aproximadamente el 15% de pacientes tratados. Parece que la formación de anticuerpos IgG es más probable dentro de los 6 meses iniciales de tratamiento, siendo rara la formación de anticuerpos frente a Cerezyme después de 12 meses de tratamiento.

Se recomienda vigilar periódicamente a los pacientes en quienes se sospecha que existe una disminución de la respuesta al tratamiento para determinar si se produce formación de anticuerpos IgG frente a la imiglucerasa.

Aproximadamente 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad.

Los pacientes con anticuerpos a Cerezyme® tienen un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por el contrario, no todos los pacientes con síntomas de hipersensibilidad tienen anticuerpos IgG detectables. Se sugiere que la formación de anticuerpos IgG sea monitorizada periódicamente en los pacientes durante el primer año de tratamiento. Si un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas para detectar anticuerpos frente a imiglucerasa. Tal y como sucede con cualquier producto proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad grave de tipo alérgico, aunque esto ocurre raramente. En caso de que se produzcan estas reacciones, se recomienda detener inmediatamente la administración de Cerezyme® y administrar un tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse las prácticas médicas habituales para el tratamiento de emergencia.

El tratamiento con Cerezyme® deberá instaurarse con precaución en aquellos pacientes que han presentado síntomas de hipersensibilidad al producto.

Se ha informado reacción anafiláctica en menos del 1% de la población de pacientes. El tratamiento posterior con imiglucerasa deberá llevarse a cabo con precaución. La mayoría de los pacientes ha continuado la terapia con éxito luego de una disminución en la velocidad de infusión y tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Precauciones

Generales

En menos del 1% de la población de pacientes, también se han observado hipertensión pulmonar y pulmonía (neumonía) durante el tratamiento con Cerezyme® (imiglucerasa inyectable). La hipertensión pulmonar y la pulmonía (neumonía) son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher, y se han observado tanto en pacientes que reciben como en aquellos que no reciben Cerezyme®. No se ha establecido una relación causal con Cerezyme®. En los pacientes con síntomas respiratorios en ausencia de fiebre se deberá evaluar la presencia de hipertensión pulmonar.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La terapia con Cerezyme® deberá ser dirigida por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Se recomienda tener precaución al administrar Cerezyme® a pacientes previamente tratados con Ceredase® (alglucerasa inyectable) y que hayan desarrollado anticuerpos a Ceredase® o que hayan presentado síntomas de hipersensibilidad a Ceredase®.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Se dispone de experiencia limitada derivada de 150 resultados de embarazos (basada principalmente en notificaciones espontáneas y la revisión bibliográfica) que sugiere que el uso de Cerezyme® es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente durante el embarazo. Además, estos datos indican que Cerezyme® no causa toxicidad malformativa para el feto, aunque las pruebas estadísticas son escasas. Se han notificado casos de muerte fetal en raras ocasiones, aunque no queda claro si guarda relación con el uso de Cerezyme® o con la enfermedad de Gaucher subyacente.

No se han realizado estudios en animales para determinar las reacciones de Cerezyme® en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal. No se sabe si Cerezyme® atraviesa la placenta y pasa al feto en desarrollo.

En las pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y en aquellas que estén intentando quedarse embarazadas, es necesario realizar una evaluación de riesgos/beneficios del tratamiento en cada embarazo. Las pacientes con enfermedad de Gaucher que se queden embarazadas podrían experimentar un período de aumento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto conlleva un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y mayor necesidad de transfusiones. Se sabe que tanto el embarazo como la lactancia desequilibran la homeostasis del calcio en la madre y aceleran el recambio óseo. Esto podría contribuir a un aumento de la patología esquelética en la enfermedad de Gaucher.

Se debe aconsejar a las mujeres que nunca han recibido tratamiento anteriormente que consideren iniciar la terapia antes de quedarse embarazadas para tener una salud óptima. En el caso de las mujeres que reciben tratamiento con Cerezyme®, se debe considerar continuar el tratamiento con Cerezyme® durante todo el embarazo. Es necesario monitorizar detenidamente el embarazo y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para individualizar las dosis de acuerdo con las necesidades y la respuesta terapéutica de la paciente.

No se sabe si este principio activo se excreta en la leche materna; sin embargo, es probable que la enzima sea digerida en el tubo digestivo del niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) ha sido establecida en pacientes entre 2 y 16 años de edad. El uso de Cerezyme® en este grupo de pacientes está sustentado por evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados de Cerezyme® y Ceredase® (alglucerasa inyectable) en pacientes adultos y pediátricos, con datos adicionales obtenidos de la literatura médica y de experiencia postmarketing de largo plazo.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cerezyme® se ha administrado a pacientes menores de 2 años de edad, sin embargo la seguridad y efectividad en pacientes menores de 2 años no ha sido establecida.

Precauciones Especiales

Cerezyme® no debe ser diluido ni mezclado con ningún otro medicamento.

Cerezyme® no debe considerarse como intercambiable con otros Imiglucerasas, debido a que no se han establecido pruebas de biocomparabilidad para los medicamentos huérfanos, por lo que implica un riesgo en términos de seguridad y/o eficacia para el paciente.

No deberá mezclarse para una misma infusión, dos o más medicamentos con el mismo principio activo de diferente fabricante.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencias, frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/100$) y raras ($1/10.000$ a $< 1/1000$) en la siguiente tabla. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: Mareos, cefalea, parestesia*
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes: Taquicardia*, cianosis*
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: Enrojecimiento facial*, hipotensión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Disnea*, tos*
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: Vómitos, náuseas, dolor cólico abdominal, diarrea
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad Raras: Reacciones anafilactoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Urticaria/angioedema*, prurito*, exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes: Artralgia, lumbalgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: Molestias en el lugar de la infusión, ardor en el lugar de la infusión, hinchazón en el lugar de la infusión, absceso estéril en el lugar de la infusión, molestias torácicas, fiebre, escalofríos, fatiga

Se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad (marcados con * en la tabla superior), en general, en aproximadamente el 3% de pacientes. La aparición de tales síntomas se ha producido durante las perfusiones o poco después de ellas. Estos síntomas generalmente responden a un tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan la perfusión del producto y que se pongan en contacto con su médico si aparecen estos síntomas

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El manejo de la enfermedad debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) se administra por infusión intravenosa en un lapso de 1-2 horas. La dosis deberá ser individualizada para cada paciente. Se ha demostrado la eficacia de varios regímenes de dosificación con respecto a algunas o todas las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad. Las dosis iniciales varían desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces por semana hasta 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La mayoría de los datos disponibles se refiere a la dosis de 60 U/kg cada 2 semanas, la cual ha conseguido una mejora de los parámetros hematológicos y viscerales en 6 meses de tratamiento y el empleo continuado ha detenido la progresión de la afectación ósea o la ha mejorado. La administración de dosis tan bajas como 15 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas ha demostrado que mejora la organomegalia y los parámetros hematológicos, pero no los óseos. La frecuencia de infusión habitual es de una vez cada dos semanas; esta es la frecuencia de infusión para la que se dispone de más datos.

El grado de severidad de la enfermedad podrá dictar que el tratamiento sea iniciado a una dosis relativamente alta o administrado con relativamente mayor frecuencia. Ajustes en la dosis deberán realizarse de manera individual, y puede aumentar o disminuir, basándose en el logro de los objetivos terapéuticos determinados por medio de exhaustivas evaluaciones de rutina de las manifestaciones clínicas del paciente.

Población pediátrica

No es necesaria una dosis de ajuste para la población pediátrica.

No se ha demostrado la eficacia de Cerezyme sobre los síntomas neurológicos de los pacientes con enfermedad de Gaucher neuropática crónica y no se puede recomendar un régimen posológico especial para dichas manifestaciones.

Forma de administración

Cerezyme® deberá almacenarse a 2-8°C. Después de su reconstitución, Cerezyme® debe ser inspeccionado visualmente previo a su uso. Dado que es una solución proteica, ocasionalmente puede ocurrir una ligera floculación (que se describe como fibras translúcidas delgadas) luego de su dilución. La solución diluida puede filtrarse a través de un filtro de baja unión a proteínas de 0,2 µm conectado a una línea intravenosa durante su administración. Cualquier frasco que contenga partículas opacas o que se encuentre decolorado no deberá utilizarse.

NO UTILICE Cerezyme® luego de la fecha de expiración indicada en el frasco.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el día de uso, después de determinar la cantidad correcta de Cerezyme® a ser administrada al paciente, el número apropiado de frascos se reconstituye cada uno con agua estéril para inyectables, USP. Las concentraciones y volúmenes de administración finales se proveen en la siguiente tabla:

	Frasco de 400 Unidades
Agua estéril para reconstitución	10,2 mL
Volumen final de producto reconstituido	10,6 mL
Concentración luego de la reconstitución	40 U/mL
Volumen extraíble	10,0 mL
Unidades de enzima en el volumen final	400 unidades

Un volumen nominal de 10 mL es extraído de cada frasco de 400 unidades. La cantidad apropiada de Cerezyme® para cada paciente es diluida con cloruro de sodio para inyectables al 0,9%, USP, hasta un volumen final de 100-200 mL.

Tras la reconstitución y dilución, el preparado se administra mediante infusión intravenosa durante un lapso de 1-2 horas. En las infusiones iniciales, Cerezyme® debe administrarse a una velocidad que no exceda de 0,5 unidades por kg de peso corporal por minuto. En administraciones sucesivas, la velocidad de infusión puede incrementarse, pero no debe exceder de 1 unidad por kg de peso corporal por minuto. Los incrementos de la velocidad de infusión deben realizarse bajo supervisión de un profesional de la salud

La dosis deberá diluirse utilizando técnicas asépticas. Dado que Cerezyme® no contiene ningún preservativo, luego de su reconstitución, los frascos deberán ser diluidos rápidamente y no deberán ser almacenados para uso posterior. Una vez reconstituido, se ha demostrado que Cerezyme® es estable hasta 12 horas cuando es almacenado a temperatura ambiente (25°C) y a 2-8°C. Una vez diluido, se ha demostrado que Cerezyme® es estable hasta 24 horas cuando se almacena a 2-8°C.

La toxicidad relativamente baja, combinada con el curso de tiempo de respuesta prolongado, permite que se puedan hacer ocasionalmente pequeños ajustes de dosis para evitar que se desechen frascos usados parcialmente. Por lo tanto, la dosis administrada en infusiones individuales puede ser incrementada o disminuida ligeramente para utilizar cada frasco en su totalidad, siempre y cuando la dosis mensual administrada permanezca sin mayor alteración.

Puede valorarse realizar la infusión de Cerezyme® en el domicilio de los pacientes que lleven algunos meses tolerando bien las infusiones.

La decisión de pasar al paciente a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico responsable.

La administración de la infusión de Cerezyme® en casa por el paciente o cuidador requiere formación por parte de un profesional de la salud en un entorno clínico. El paciente o cuidador recibirá formación sobre las técnicas de infusión y cómo llevar un diario del tratamiento.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que experimenten acontecimientos adversos durante la infusión necesitarán detener inmediatamente la infusión y buscar la asistencia inmediata de un profesional de la salud. Las infusiones siguientes deberán realizarse en un entorno clínico. La dosis y velocidad de infusión deberá permanecer constante en casa y no cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010124 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.16, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto SmPC de EMA versión de Agosto 2013 V2 allegado mediante radicado No. 20201214598
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191217299

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.34. AVAXIM® 80 U PEDIATRICO

Expediente : 19939796
Radicado : 20191244409 / 20201214050
Fecha : 17/11/2020
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada 0.5 mL de suspensión contienen 80 AgU de virus inactivado de la Hepatitis A, cepa GMB cultivada en células diploides humanas MRC-5

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO se indica para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis A en niños entre 12 meses y 15 años de edad inclusive.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a uno de los excipientes, a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas, debido a su utilización durante la fabricación).
- Hipersensibilidad después de una inyección anterior de esta vacuna.
- La vacunación se debe posponer en caso de enfermedad febril aguda grave.

Precauciones y advertencias:

Como en el caso de cualquier vacuna inyectable, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una eventual reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como problemas transitorios de la visión, parestesias y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO no se ha estudiado en pacientes que presentan una inmunidad disminuida.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia pueden inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Por lo tanto, se recomienda esperar el fin del tratamiento para vacunar o verificar la adecuada protección del sujeto. Sin embargo, se recomienda la vacunación de sujetos que presentan inmunodepresión crónica, tal como una infección con VIH, a pesar de que la respuesta en anticuerpos podría ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación.

El efecto de la administración de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO durante el período de incubación de la hepatitis A no se ha documentado.

En este caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado hasta ahora ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, la vacunación podría no generar una respuesta protectora en ciertas personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

En cada clase de sistemas de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar, según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
Muy raras ($< 1/10\ 000$) incluidos los casos aislados.

Durante los estudios clínicos, más de 3500 niños de 12 meses a 15 años de edad fueron vacunados con esta vacuna (unas 7000 dosis fueron administradas).

Todas las reacciones adversas fueron moderadas y limitadas a los primeros días después de la vacunación con regresión espontánea. Se han informado reacciones más raramente

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después de la administración de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis. Sin embargo, como para toda especialidad farmacéutica, es posible que se informen reacciones adversas más raras durante una utilización más amplia de la vacuna.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: irritabilidad, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefaleas

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: dolores abdominales, diarreas, náuseas, vómitos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: artralgia, mialgia

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Frecuente: reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, edema o induración, fiebre, astenia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: erupción, urticaria

Experiencia posterior a la comercialización

Con base en notificaciones espontáneas, las siguientes reacciones adversas también se han informado durante el uso comercial de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO. Estas reacciones se han informado con muy poca frecuencia; sin embargo, se desconoce la incidencia exacta (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso

Síncope vasovagal en respuesta a la inyección

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: "Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet: www.ansm.sante.fr".

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. No se modifican las tasas de seroprotección, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando se administra esta vacuna sola.

En caso de administración simultánea, esta vacuna, no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, en dos lugares separados, con el refuerzo de las vacunas de rutina del niño durante su segundo año de vida, o sean las vacunas conteniendo una o varias valencias tal y como: difteria, tétanos,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pertussis (acelular o de gérmenes enteros), Haemophilus influenzae de tipo B y poliomielitis inactivada u oral.

La vacuna se puede administrar simultáneamente, pero en dos lugares de inyección diferentes, con una vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

Esta vacuna puede utilizarse como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población pediátrica

La vacunación primaria queda garantizada por una sola dosis de vacuna. La dosis recomendada es de 0,5 ml por cada inyección. Para asegurar una protección a largo plazo, se recomienda administrar una dosis de refuerzo entre 6 y 36 meses después de la primera inyección.

Se estima que los anticuerpos anti-VHA persisten varios años (durante más de 10 años) después de la segunda dosis (refuerzo).

Forma de administración

Esta vacuna se debe administrar por vía intramuscular.
El lugar de inyección recomendado es la región del deltoides.

Excepcionalmente, la vacuna puede administrarse por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o pacientes con riesgo de hemorragia.

La vacuna no se debe administrar en el músculo glúteo debido a la cantidad variable de tejido graso de esta región, que podría provocar variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

No inyectar por vía intradérmica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009774 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto 1 allegado mediante radicado No. 20201214050
- Información para Prescribir 05/Feb/2018 allegado mediante radicado No. 20201214050

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.35 FACTOR HUMANO ANTIHEMOFILICO METODO M HEMOFIL M

Expediente : 35076
Radicado : 20191208402 / 20201213098
Fecha : 13/11/2020
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Cada vial (10mL) contiene 1000 UI de Factor VIII de coagulación

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de la hemofilia a en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Hipersensibilidad

Se han documentado reacciones por hipersensibilidad de tipo alérgico, entre las que se incluyen la anafilaxia, con Hemofil M, las cuales se han manifestado, por ejemplo, con broncoespasmo, disnea, hipotensión, dolor en el pecho, edema facial, urticaria, erupción cutánea, rubor, prurito y náusea.

Anticuerpos neutralizantes

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A. La formación de inhibidores se ha documentado sobre todo en pacientes no tratados previamente. El riesgo de formación de inhibidores se correlaciona con el grado de exposición al Factor VIII -siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición- y con otros factores genéticos y ambientales. El riesgo de formación de inhibidores depende de varios factores relacionados con las características del paciente (p. ej.: tipo de mutación del gen del Factor VIII, antecedentes familiares, origen étnico) que, según se cree, son los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores.

Transmisión de agentes infecciosos

Hemofil M se produce a partir de plasma humano. Los productos derivados del plasma humano pueden contener agentes infecciosos, como los virus, que pueden causar enfermedades. El riesgo de transmisión de un agente infeccioso con dichos productos se

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ha reducido mediante la selección de los donantes de plasma en cuanto a su exposición previa a ciertos virus, de pruebas para detectar algunas infecciones virales actuales y la inactivación o eliminación de ciertos virus. Se debería valorar la conveniencia de administrar vacunas apropiadas (contra las hepatitis A y B) a pacientes que reciben con regularidad o en forma reiterada productos derivados del plasma, como Hemofil M. A pesar de estas medidas, dichos productos todavía podrían transmitir enfermedades. Este producto es un derivado de sangre humana, por lo que es imposible excluir por completo el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, como p.ej.: virus y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Lo mismo puede suceder con virus y otros organismos patógenos desconocidos o emergentes. Se pide a los médicos y otros proveedores de cuidados de la salud que informen sobre TODAS las infecciones que, en su opinión, podrían haber sido transmitidas por este producto, a Baxalta US Inc., al 1-800-423-2090 (en Estados Unidos.). El médico debería comentar los riesgos y beneficios de este producto con el paciente.

Las personas que reciben infusiones de productos derivados de sangre o plasma pueden presentar señales o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente la hepatitis no A ni B. No obstante, como se explica en farmacología clínica, en un grupo de pacientes de este tipo tratados con Hemofil M ninguno tuvo señales ni síntomas de hepatitis no A ni B durante periodos de observación de tres a nueve meses.

Precauciones

La identificación del defecto de coagulación como una deficiencia de Factor VIII es fundamental antes de iniciar la administración de Hemofil M.

Inhibidores del Factor VIII

Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma o el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debería evaluar al paciente para ver si se están formando inhibidores del Factor VIII.

No se debe esperar ningún beneficio al usar este producto en el tratamiento de otras deficiencias.

Formación de anticuerpos contra proteína de ratón

Hemofil M contiene cantidades minúsculas de proteína de ratón (menos de 0,1 ng/unidad de actividad de AHF). Es posible que los pacientes tratados con Hemofil M adquieran hipersensibilidad a la proteína de ratón. No se tienen informes de casos de hipersensibilidad a la proteína de ratón.

Aumento de la frecuencia del pulso

Se debería tomar la frecuencia del pulso antes de la administración de Hemofil M y durante ésta. Si se produce aceleración significativa del pulso, generalmente basta reducir la velocidad de administración o suspender temporalmente la infusión para que los síntomas desaparezcan con prontitud.

Sensibilidad al látex

Algunos componentes utilizados en el empaque de este producto contienen látex de caucho natural, que podría causar reacciones alérgicas. Sea cauteloso cuando trate pacientes sensibles al látex de caucho natural.

Información para los pacientes

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Recomiende a los pacientes que informen a su médico u otro proveedor de cuidados de la salud sobre cualquier reacción adversa o problema que ocurran después de la administración de Hemofil M.
- Informe a las mujeres embarazadas y personas con trastornos inmunitarios sobre los efectos del parvovirus B19. Los síntomas de la infección por el parvovirus B19 incluyen fiebre, somnolencia, escalofríos y congestión nasal, seguidos unas dos semanas después de erupción cutánea y artralgia.
- Informe a los pacientes sobre las señales y síntomas de la hepatitis A, que pueden incluir de varios días a semanas de inapetencia, cansancio y febrícula, seguidos de náusea, vómito y dolor abdominal. Otros síntomas comunes son el oscurecimiento de la orina e ictericia. Se debe recomendar a los pacientes que consulten a su médico si se presentan tales síntomas.
- Informe a los pacientes sobre las señales iniciales de las reacciones por hipersensibilidad, como la urticaria local o generalizada, edema facial, rubor, náusea, sensación de opresión torácica, sibilancias, disnea, hipotensión y anafilaxia. Recomiende a los pacientes que suspendan el uso del producto y se comuniquen con su médico si se producen estos síntomas.

Pruebas de laboratorio

Aunque las dosis se pueden calcular con las fórmulas siguientes, se aconseja que, siempre que sea posible, se realicen pruebas de laboratorio apropiadas de muestras de plasma del paciente a intervalos adecuados para asegurarse de alcanzar y mantener niveles adecuados de AHF.

Se debe suponer que hay inhibidores si el AHF presente en el plasma del paciente no alcanza los niveles esperados o no se controla el sangrado después de administrar una dosis aparentemente. El uso de procedimientos de laboratorio apropiados permite demostrar la presencia de inhibidores y cuantificarla en unidades de AHF neutralizadas por mililitro de plasma o por volumen total estimado de plasma.

Si los niveles de inhibidores son bajos (es decir, <10 UB [unidades Bethesda]/mL) después de administrar unidades de AHF suficientes para neutralizarlos, el uso de unidades de AHF adicionales generará la respuesta esperada.

Embarazo

Categoría de embarazo C. No se han realizado estudios reproductivos en animales con Hemofil M. Tampoco se ha establecido la seguridad del uso de Hemofil M en mujeres embarazadas. Se desconoce si Hemofil M puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Durante el embarazo sólo debe administrarse Hemofil M si está claramente indicado.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso de Hemofil M en mujeres lactantes. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Se recomienda a los médicos valorar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios en cada paciente antes de recetar Hemofil M.

Sólo se debe administrar Hemofil M a mujeres lactantes si está clínicamente indicado.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas en ensayos clínicos

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas mencionadas en esta sección han sido identificadas con base en la experiencia de ensayos clínicos, realizados con Hemofil M, en pacientes tratados previamente con otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre (N = 74), y en pacientes no tratados previamente (previously untreated patients, PUP; N = 50).

Reacciones adversas en ensayos clínicos		
Clase de sistema de órganos (SOC)	Término preferido de MedDRA	Número de casos (Porcentaje de frecuencia)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del Factor VIII	3 (5,7%) ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático trastornos del sistema nervioso	Mareos	1 (0,8%)
	Cefalea	1 (0,8%)
	Disgeusia	1 (0,8%)
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	1 (0,8%)
	Inflamación del sitio de infusión	2 (1,6%)

*En un estudio de 43 PUP evaluables y 10 pacientes mínimamente tratados (minimally treated patients, MTP), es decir, pacientes con una sola exposición a otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre, en 3 de los 53 pacientes (5,7%) se formaron inhibidores durante el estudio.

Se administró Hemofil M a 11 pacientes no tratados previamente con Factor antihemofílico (humano). No presentaron señales de hepatitis ni de infección por VIH después de tres a nueve meses de evaluación.

En un estudio de 25 pacientes tratados con Hemofil M y controlados de tres a seis meses, no hubo datos de respuesta inmunitaria a la proteína de ratón. Se han administrado más de 1.000 infusiones de Hemofil M como parte de ensayos clínicos. En cuanto a episodios señalados, sólo se tienen informes de un episodio aislado de sensación de opresión en el pecho, uno de aturdimiento y uno más de mareos, además de un paciente que dijo sentir un sabor inusual en la boca después de cada infusión.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Además de ensayos clínicos, se tienen informes de las siguientes reacciones adversas como parte de la experiencia posterior a la comercialización del producto, enumeradas según la Clase de sistema de órganos (SOC) de MedDRA y luego por Término preferido.

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones por hipersensibilidad.

Trastornos oculares: Deterioro visual e hiperemia ocular.

Trastornos cardíacos: Cianosis, bradicardia y taquicardia.

Trastornos vasculares: Hipotensión y rubor.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Broncoespasmo, disnea, tos e hiperventilación.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, vómito, náusea y dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria, exantema, prurito e hiperhidrosis.

Trastornos generales y del sitio de administración: Edema facial, edema, escalofríos, fatiga, dolor en el pecho, dolor musculoesquelético e irritabilidad.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Intravenosa

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Hemofil M se administra exclusivamente por vía intravenosa.

Es posible calcular la concentración máxima esperada de AHF *in vivo*, expresada como UI/dL de plasma o porcentaje (%) de lo normal, al multiplicar por dos la dosis administrada por kilogramo de peso corporal (UI/kg). Este cálculo se basa en el hallazgo clínico de Abildgaard *et al* que se sustenta en datos de un estudio en colaboración sobre la recuperación y supervivencia *in vivo* con 15 lotes de Hemofil M en 56 personas con hemofilia, en quienes la media del punto de recuperación máxima fue superior a la media del valor inicial previo a la infusión, de unos 2,0 UI/dL por UI infundida/kg de peso corporal.

Ejemplo:

- (1) Se debería esperar que la administración de una dosis de 1.750 UI de AHF a un paciente de 70 kg, es decir, 25 UI/kg (1750/70), dé por resultado niveles máximos de $25 \times 2 = 50$ UI/dL (50% de lo normal) después de la infusión de AHF.
- (2) Se requiere concentración máxima de 70% en un niño de 40 kg. En este caso, la dosis sería de $70/2 \times 40 = 1.400$ UI.

Esquema de administración recomendado

Es necesario que un médico supervise la administración. El siguiente programa de administración se podría usar como guía.

SANGRADO		
Intensidad del sangrado	Actividad máxima de FAH requerida en sangre post infusión (como porcentaje del normal o UI/dL de plasma)	Frecuencia de la infusión
Hemartrosis temprana o sangrado muscular o de la boca	20 - 40	Iniciar infusión cada 12 a 24 horas durante 1 - 3 días, hasta que desaparezca el episodio hemorrágico según sea indicado por el dolor o se logre la curación
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante normalmente tres días o más, hasta que resuelvan el dolor y la incapacidad.
Sangrados posiblemente mortales, como las lesiones de la cabeza, sangrado de la garganta o dolor abdominal intenso.	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza
CIRUGÍA		
Tipo de operación		
Cirugía menor, lo que incluye extracciones dentales	60-80	En casi 70% de los casos bastan una infusión y terapia antifibrinolítica oral antes de que transcurra una hora
Cirugía mayor	80 -100 (preoperatoria y posoperatoria)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas según el estado de cicatrización

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, se debería medir el nivel de Factor VIII en el plasma y administrar una dosis de Hemofil M suficiente para lograr respuesta clínica satisfactoria.

En algunas circunstancias (p. ej.: presencia de inhibidores de título bajo), podría ser necesario administrar dosis mayores que las recomendadas para los cuidados estándar. Es posible que la terapia con Hemofil M resulte ineficaz en pacientes con título alto de inhibidores del factor VIII y se deberían considerar otras opciones terapéuticas.

La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII, la ubicación y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. El control cuidadoso de la terapia de factor es de particular importancia en los casos de cirugía mayor o episodios de sangrado posiblemente mortales.

Aunque se puede estimar la dosis mediante los cálculos indicados arriba, es recomendable, siempre que sea posible, realizar pruebas de laboratorio apropiadas en el plasma del paciente, lo que incluye una serie de ensayos de AHF a intervalos adecuados para asegurarse de que se alcancen y mantengan niveles adecuados de AHF.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009554 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión ccsi42015079 allegado mediante radicado No. 20191208402
- Información para prescribir versión ccsi42015079 allegado mediante radicado No. 20191208402
- Declaración sucinta V2 del 2019 allegado mediante radicado No. 20191208402

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.36. FASTURTEC® 1,5 mg / mL

Expediente : 20060952
Radicado : 20191226604 / 20201213074
Fecha : 13/11/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 1,5 mg de Rasburicasa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir insuficiencia renal aguda en adultos, niños y adolescentes (entre 0 y 17 años), con neoplasia hematológica maligna,

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a uricasas o a alguno de los excipientes. Deficiencia de G6PD y otras alteraciones metabólicas celulares que causan anemia hemolítica. El peróxido de hidrógeno es el producto derivado de la conversión del ácido úrico en alantoína. Por tanto, para evitar una posible anemia hemolítica inducida por el peróxido de hidrógeno, la rasburicasa está contraindicada en pacientes con estos trastornos. rasburicasa, como otras proteínas, puede inducir respuestas alérgicas en seres humanos. La experiencia clínica con Fasturtec® demuestra que los pacientes deberán monitorizarse estrechamente al inicio de la aparición de los efectos indeseables de tipo alérgico, especialmente, en reacción alérgica cutánea o broncoespasmo. Si se produce una reacción alérgica grave o una reacción anafiláctica, el tratamiento debe ser inmediatamente interrumpido y debe iniciarse un tratamiento adecuado. Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con Fasturtec® como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos antirasburicasa en pacientes tratados y en voluntarios sanos. Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían rasburicasa. No se sabe si los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o de otras enzimas con actividad antioxidante, se incrementa el riesgo de metahemoglobinemia. Se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas. Se han notificado casos de hemólisis en pacientes tratados con rasburicasa. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

- Rasburicasa, como otras proteínas, tiene el potencial de inducir respuestas alérgicas en seres humanos, incluyendo anafilaxis y/o shock anafiláctico con potencial desenlace fatal. La experiencia clínica con Fasturtec® demuestra que los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por la aparición de reacciones anafilácticas, reacción alérgica cutánea o broncoespasmo. En caso de reacción alérgica severa, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente y permanentemente, e iniciarse un tratamiento adecuado.

- Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con Fasturtec® como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos anti-rasburicasa en pacientes tratados y voluntarios sanos a los que se les administró rasburicasa.

- Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían rasburicasa. No se sabe si los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o de otras enzimas con actividad antioxidante, tienen riesgo incrementado de metahemoglobinemia. Se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas.

- Se han notificado casos de hemólisis en pacientes tratados con rasburicasa. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas.

Precauciones:

Se debe tener precauciones especiales en pacientes con antecedentes de alergias atópicas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de Fasturtec® reduce los niveles de ácido úrico por debajo de los niveles normales; por este mecanismo se reduce el riesgo de desarrollo de un deterioro de la función renal causado por la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales, siendo esta precipitación debida a una hiperuricemia. La lisis tumoral puede también provocar hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia. Fasturtec® no es directamente efectivo en el tratamiento de estas anomalías. Por lo que, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Fasturtec® no ha sido investigado en pacientes con hiperuricemia relacionada con enfermedades mieloproliferativas.

No hay datos disponibles para recomendar el uso secuencial de rasburicasa y alopurinol

Reacciones adversas:

Cuando resulta aplicable la siguiente tabla de frecuencia CIOMS es utilizada:

Muy común $\geq 10\%$; común ≥ 1 y $<10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $<1\%$; Raras ≥ 0.01 y $<0.1\%$; Muy raro $<0.01\%$, Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Ensayos clínicos para registro:

Efectos indeseables, todos los grados, posiblemente atribuibles a rasburicasa

-Trastornos del sistema nervioso Muy común: cefalea (Grado 3/4: poco común)

-Trastornos gastrointestinales Muy común: vómitos (Grado 3/4: común), náuseas (Grado 3/4: común), diarrea (Grado 3/4: poco común)

-Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración Muy común: fiebre (Grado 3/4: común),

Reportes post comercialización:

-Trastornos de la sangre y del sistema linfático Poco común: hemólisis que podría estar relacionada con deficiencia de G6PD, metahemoglobinemia6.

-Trastornos del sistema inmune Común: reacciones alérgicas. Estos incluyen principalmente erupción cutánea y urticaria.

Han sido reportados casos de rinitis, broncoespasmo, hipotensión, anafilaxis y / o shock anafiláctico con desenlace potencialmente fatal.

-Trastornos del sistema nervioso Poco común: convulsiones. Frecuencia no conocida: contracciones musculares involuntarias*. *Frecuencia estimada de estudio clínico de pivote.

Interacciones:

En humanos no hay estudios de metabolismo que estén llevando a cabo. Al ser rasburicasa una enzima, son improbables las interacciones fármaco-fármaco.

Debido a que la rasburicasa podría degradar en ácido úrico in vitro, se deben tener precauciones especiales para la manipulación de la muestra para efectuar mediciones de ácido úrico en plasma.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Fasturtec® debe administrarse bajo supervisión de un médico calificado en quimioterapia de neoplasias hematológicas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fasturtec® sólo debe utilizarse antes y durante el inicio de la quimioterapia, dado que actualmente no existen suficientes datos como para recomendar ciclos múltiples de tratamiento.

La dosis recomendada de Fasturtec® es de 0,20mg/kg/día.

Fasturtec® se administra una vez al día en una infusión intravenosa en 50mL de solución de cloruro sódico al 9mg/mL (0.9% p/v) durante 30min.

La duración del tratamiento con Fasturtec® podrá variar entre 5 y 7 días. La duración exacta debe basarse en el control adecuado de los niveles séricos de ácido úrico y en el criterio médico.

No es necesario ajustar las dosis en poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal o hepática ni en población pediátrica).

La administración de rasburicasa no requiere cambiar el horario o la pauta de inicio de la quimioterapia citorreductora.

La solución de rasburicasa debe infundirse por una vía diferente a la utilizada para la infusión de los quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad farmacológica. Si no puede utilizarse una vía alternativa, la vía debe lavarse con solución salina entre la infusión de quimioterápicos y la infusión de rasburicasa

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009563 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión CCDSv6.0 LRC 15 Sep 2015 allegado mediante radicado No. 20191226604
- Información para prescribir versión CCDSv6.0 LRC 15 Sep 2015 allegado mediante radicado No. 20191226604

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.37. TISSEEL LYO

Expediente : 20002154
Radicado : 20191214728 / 20201212983
Fecha : 13/11/2020
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:
Componente 1:

Polvo de Tisseel: Fibrinógeno (humano) 91,0 mg (72 – 110 mg contenido en 96-125 mg de proteína total)
Solución de Aprotinina: Aprotinina acetato (sintética) 3000 KIU/ml
[*1800 Kallidinogenase Inactivator Units (KIU) corresponden a 1 European Pharmacopoeia Unit (EPU)]

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Componente 2:

Polvo de Trombina: Trombina humana 500 IU/mL

Solución de Cloruro de Calcio: Cloruro de calcio dihidrato 40 µmol/ml

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de sostén cuando las técnicas quirúrgicas estándar parecen ser insuficientes.

- Para mejorar la hemostasia.
- Como sellador de tejido, a fin de mejorar la curación de la herida o reforzar suturas en cirugía vascular, anastomosis gastrointestinales, neurocirugía e intervenciones quirúrgicas en que pueda haber contacto con líquido cefalorraquídeo o la duramadre (por ejemplo, cirugías ORL, oftálmica y vertebral).
- Como sellador de tejidos para mejorar la adherencia de tejidos separados (por ejemplo colgajos hísticos, injertos, injertos parciales de piel, injertos de malla).

Se ha probado la eficacia en pacientes completamente heparinizados.

Contraindicaciones:

La aplicación de Tisseel Lyo solamente no está indicada en el tratamiento de hemorragias masivas o hemorragias arteriales o venosas masivas.

Tisseel Lyo no está indicado para el reemplazo de suturas de piel para cerrar heridas quirúrgicas.

Tisseel Lyo no debe aplicarse por vía intravascular. La aplicación intravascular puede provocar eventos tromboembólicos con compromiso de vida.

Queda contraindicada la administración intravenosa de los productos que contienen Aprotinina según los criterios de la Disposición N° 6628/2007 de la ANMAT. Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para uso epilesional únicamente. No aplicar vía intravascular. La aplicación intravascular puede provocar eventos tromboembólicos con compromiso de vida. Debe tenerse precaución cuando se aplique el sellante utilizando gas presurizado.

- Cualquier aplicación de gas presurizado está asociada con un riesgo potencial de embolismo gaseoso, ruptura del tejido o atrapamiento gaseoso con compresión, lo cual puede comprometer la vida.
- Tisseel Lyo no debe ser utilizado con el sistema Easy Spray /Spray Set en áreas corporales cerradas.
- Tisseel Lyo sólo debe rociarse sobre áreas visibles.
- Tisseel Lyo debe aplicarse como una fina capa. El exceso puede interferir negativamente con la eficacia del producto y el proceso de sanado de la herida.

Se han registrado casos de embolia gaseosa con el uso de dispositivos con reguladores de presión para la aplicación de TISSEE LYO. Este evento parece estar relacionado con el uso de dispositivos aspersores a presiones mayores a las recomendadas y la una distancia cercana a la superficie del tejido. Este riesgo parece mayor cuando los sellantes de fibrina

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



son aplicados en spray con aire en comparación con el CO₂, por lo cual Tisseel Lyo no puede ser excluido cuando es rociado en una herida abierta.

Cuando se aplique Tisseel Lyo con un dispositivo aspersor, la presión debe estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante del dispositivo y se debe precaver al usuario sobre la aplicación de Tisseel Lyo con dispositivos fabricados por otros fabricantes y no aprobados para el uso con TISSEEL LYO. Ante la ausencia de otras indicaciones, se recomienda que la presión no exceda los 1.4 – 1.7 bars. Ante la ausencia de otras indicaciones, Tisseel Lyo no debe aplicarse a una distancia menor de 10 – 15 cm de la superficie del tejido. Se debe monitorear cambios en la presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y CO₂ cuando se administre Tisseel Lyo debido al riesgo de embolia gaseosa.

Antes de la administración de Tisseel Lyo se tendrá cuidado de cubrir todas las partes del cuerpo por fuera del área a tratar, de modo de evitar la adherencia hística en sitios no deseados.

Si se aplica Tisseel Lyo sobre áreas confinadas (por ejemplo: cerebro, médula espinal) debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones compresivas.

Para asegurar la adecuada mezcla de los componentes del sellante y la trombina, las primeras gotas del producto de la cánula de aplicación deben ser desechadas y descartadas previas al uso.

Tal como sucede con cualquier producto que contenga proteínas, no se excluyen las reacciones de hipersensibilidad. La aplicación intravascular puede aumentar la probabilidad y severidad de reacciones agudas de hipersensibilidad en pacientes susceptibles.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas con Tisseel Lyo (también fatales, incluyendo shock anafiláctico). Entre los signos de reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse urticaria, urticaria generalizada, opresión torácica, bradicardia, taquicardia, sibilancias, hipotensión, enrojecimiento, broncoespasmo, disnea, náusea, angioedema, prurito, eritema, parestesia. Si se observan estos síntomas la administración debe interrumpirse de inmediato y se deben aplicar las medidas estándar para el tratamiento del shock. El producto sobrante debe ser removido del sitio de aplicación.

Tisseel Lyo contiene aprotinina (sintética). En caso de aplicación local estricta, el riesgo de reacción anafiláctica está relacionado con la presencia de aprotinina. El riesgo parece ser mayor en los casos donde el paciente ya había sufrido una exposición previa, incluso si había sido bien tolerada. Es por ello que cualquier uso de aprotinina, o productos que contengan aprotinina debe ser registrado en la historia médica del paciente.

Como la aprotinina sintética es estructuralmente idéntica a la aprotinina bovina, el uso de Tisseel Lyo en pacientes alérgicos a la aprotinina bovina debe ser cuidadosamente evaluado.

En dos estudios retrospectivos no aleatorios realizados en cirugías de bypass arterial coronario (CABG), los pacientes que recibieron sellador de fibrina mostraron un riesgo aumentado de mortalidad, en grado estadísticamente significativo. En tanto estos estudios no pudieron proporcionar la determinación de una relación causal, no puede excluirse el incremento del riesgo asociado con el uso de TISSEEL (Sellador de Fibrina VH S/D) en dichos pacientes. En consecuencia, se tendrá un cuidado adicional a fin de evitar la administración intravascular inadvertida de este producto.

Debe evitarse la inyección en la mucosa nasal, ya que pueden presentarse complicaciones tromboembólicas en la región de la arteria oftálmica.

La inyección de Tisseel Lyo en tejidos blandos comporta el riesgo de daño hístico local.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tisseel Lyo solo debe aplicarse como una capa fina. Un grosor excesivo del coágulo de fibrina puede afectar negativamente la eficacia del producto y el proceso de curación de la herida.

El polisorbato 80 puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo dermatitis de contacto).

Las medidas estándar para prevenir infecciones que podrían ser transmitidas por productos médicos preparados a partir de sangre o plasma humanos comprenden la selección de donantes, el examen de las donaciones individuales y de los conglomerados de plasma en busca de determinados marcadores de infección y la ejecución de pasos de fabricación efectivos para la inactivación /remoción virales. Pese a ello, cuando se administran productos medicinales fabricados a partir de sangre o plasma humanos, no pueden excluirse por completo las enfermedades infecciosas producidas por la transmisión de agentes infectantes – incluso de naturaleza hasta ahora desconocida. Estas medidas se consideran efectivas respecto de virus encapsulados, como el VIH, VHB y VHC, así como para el virus no encapsulado VHA. Las medidas pueden ser de eficacia limitada contra algunos virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede tener serias consecuencias en las mujeres embarazadas (infección fetal) y en sujetos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo anemia hemolítica). En interés de los pacientes se recomienda que cada vez que se administre Tisseel Lyo se documente el nombre y el número de lote del producto, de manera de poder vincular paciente y producto.

No deben utilizarse preparaciones que contengan celulosa oxidada junto con Tisseel Lyo.

Reacciones adversas:

En raros casos, en pacientes tratados con selladores de fibrina / hemostáticos pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden inducir angioedema, quemazón y picazón en el sitio de aplicación, bradicardia, broncoespasmo, escalofríos, dificultades respiratorias, eritema transitorio (“rubor facial”), urticaria generalizada, cefaleas, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, prurito, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancias). En casos aislados, estas reacciones pueden progresar hasta la anafilaxia severa. Dichas reacciones pueden ser observadas especialmente si el preparado se aplica en forma repetida o si se lo administra a pacientes de los que se sabe que son hipersensibles a la aprotinina o a otro componente del producto.

Incluso si el tratamiento repetido con Tisseel Lyo fue bien tolerado, la administración consecutiva de Tisseel Lyo o la administración sistémica de aprotinina pueden provocar reacciones anafilácticas severas.

En raros casos puede tener lugar la aparición de anticuerpos contra componentes del sellador de fibrina / hemostático.

La inyección intravascular inadvertida puede dar por resultado eventos trombo- embólicos y coagulación intravascular diseminada. Por otra parte, existe el riesgo de una reacción anafiláctica.

Otras Reacciones

Otras reacciones adversas asociadas con productos sellantes/hemostáticos de fibrina incluyen: manifestaciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas, irritación en el sitio de aplicación, incomodidad en el pecho, escalofríos, dolor de cabeza, letargo, inquietud y vómitos.

Otras reacciones adversas asociadas con la clase de hemostático sellador de fibrina incluyen embolia de aire o gas cuando se utilizan dispositivos con aire comprimido o gas.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este evento parece estar relacionado con el uso del dispositivo en aerosol a las presiones más altas que las recomendadas y en proximidad cercana a la superficie del tejido.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios interaccionales formales. De modo similar a productos o soluciones de trombina comparables, el producto puede desnaturalizarse luego del contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo soluciones antisépticas). Se tendrá cautela en remover dichas sustancias tanto como sea posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Epilesional

Dosificación y Grupo etario:
Posología

La dosis a aplicar y la frecuencia de la administración de Tisseel Lyo siempre están en función de los requerimientos clínicos del paciente.

La dosis a aplicar depende de diversas variables, entre ellas el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área afectada, la modalidad de aplicación que se intenta y el número de aplicaciones.

La aplicación del producto debe ser individualizada por el médico tratante. En estudios clínicos se administraron dosis de 4 a 20 ml. Para ciertos procedimientos (por ejemplo traumatismos hepáticos o el sellado de grandes superficies quemadas) pueden requerirse volúmenes mayores.

La cantidad de producto a aplicar al comienzo del tratamiento debe ser adecuada a la estructura anatómica o el tamaño del área a tratar, y suficiente como para cubrir por entero el área proyectada de aplicación. De ser necesario, la aplicación puede repetirse. Sin embargo, se debe evitar la reaplicación de Tisseel Lyo sobre áreas donde pre-exista una capa de Tisseel Lyo polimerizado ya que Tisseel Lyo no se adhiere a la capa polimerizada.

Como guía para el sellado de superficies, 1 envase de Tisseel Lyo de 2 ml (es decir, solución de Tisseel Lyo más 1 ml de solución de trombina) será suficiente para un área de por lo menos 10 cm².

Cuando se aplica Tisseel Lyo mediante rociado, la misma cantidad será suficiente para cubrir áreas considerablemente más grandes, dependiendo de la indicación específica y el caso individual.

Se recomienda que, para evitar la formación de tejido de granulación en exceso y asegurar la absorción gradual del sellador de fibrina solidificado, se aplique una capa de Tisseel Lyo tan delgada como sea posible.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en población pediátrica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009555 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20191214728

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 OFEV® 150mg OFEV® 100mg

Radicado : 20201226930
Fecha : 02/12/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de enero de 2021 al interesado Boehringer Ingelheim S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Ofev® 100 mg y 150 mg (Nintedanib) (Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.7).

3.7.2 TRAMADOL

Radicado: 20201124438
Fecha: 21/07/2020
Interesado: Persona natural. Julie Andrea Garcia Rubiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a si el Invima y/o el Ministerio de salud regularán y restringirán el medicamento tramadol. El interesado solicita conocer cuales son las restricciones y prohibiciones del tramadol.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la información farmacológica para tramadol es la que se cita a continuación:

Indicaciones:

Tramadol está indicado para el dolor moderado a severo, agudo y dolor moderado a severo crónico de origen oncológico.

(Concepto Acta No. 20 de 2020 SEM, numeral 3.4.4).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
- Intoxicación aguda por alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros psicótropicos.
- Tramadol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días. Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina < 30 ml/min)
- Menores de 18 años.
- Lactancia.
- Epilepsia no controlada con tratamiento.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación
- En pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.

(Concepto Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.4.1).

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de tramadol (400 mg). El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque, aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del SNC conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p. ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

En embarazo se deben extremar las precauciones, especialmente en la parte final del embarazo por los riesgos de depresión respiratoria del recién nacido.

(Concepto Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.4.1)

Así mismo, la Sala considera que, por las propiedades farmacológicas del producto y las condiciones especiales de uso, se recomienda estar en permanente comunicación con su médico tratante.

3.7.3 PIRFENEX PIRFENIDONA TABLETAS

Radicado: 2016164692
Fecha: 15/10/2020
Interesado: Grupo de Registros Sanitarios

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Pirfenidona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre si aplica o no la protección de datos para el producto de la referencia, y si se es procedente o no continuar con la solicitud de Registro Sanitario Nuevo para el producto PIRFENEX (PIRFENIDONA 200 mg TABLETAS), de acuerdo con los antecedentes remitidos a la Sala.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, dado que el titular del producto innovador obtuvo registro sanitario con protección de datos en virtud al concepto emitido en el Acta Acta No. 17 de 2015 SEMPB, numeral 3.1.1.2, el competidor no podrá obtener el registro sanitario hasta tanto no haya vencido dicha protección; toda vez que el Decreto 2085 de 2002, en su artículo 2, dispone que no se podrá utilizar directa o

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



indirectamente la información no divulgada como apoyo para la aprobación de otra solicitud sobre esa misma entidad química. Cabe señalar que el registro con protección de datos no es obstáculo para que un interesado inicie el trámite de registro sanitario previamente.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 NATPARA®

Fecha: 2/10/2020

Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 01 del 2018 segunda parte, numeral 3.2.1.2 SEMNNIMB, respecto a la información cualicuantitativa de los productos conceptuados, de conformidad con el artículo 22 del decreto 677 de 1995, por cuanto solo mencionan el producto como composición polvo pero no la composición del producto final reconstituido.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 01 del 2018 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.2.1.2, en cuanto a la Composición, así:

Composición:

Natpara® 25 mcg:

Cada dosis contiene 25 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)* en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 350 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

Natpara® 50 microgramos

Cada dosis contiene 50 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 700 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

Natpara® 75 microgramos

Cada dosis contiene 75 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 1050 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

Natpara® 100 microgramos

Cada dosis contiene 100 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 1400 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

*La hormona paratiroidea (ADNr), producida en E. coli mediante tecnología de ADN recombinante, es idéntica a la secuencia de 84 aminoácidos de la hormona paratiroidea humana endógena.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada dosis contiene 0,32 mg de sodio.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8.2 PLAQUINOL

Radicado : 20201180735
Fecha : 05/10/2020
Interesado : Grupo Apoyo a Salas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 07 de 2020 de la SEMNNIMB numeral 3.4.1.6., ya que no se evidencia en el concepto final para el producto, lo relacionado y aprobado para las contraindicaciones, y si las mismas son las aprobadas por la Sala para el principio activo Hidroxicloroquina. Adicionalmente se solicita aclaración sobre si dicha información aplica para las concentraciones de Hidroxicloroquina Sulfato 200 mg y 400 mg.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que las contraindicaciones son las que se encuentran incluidas en la información para prescribir aprobada en Acta No. 07 de 2020 de la SEMNNIMB numeral 3.4.1.6, las cuales son las siguientes:

- Hipersensibilidad al medicamento ó hipersensibilidad conocida a los compuestos de 4-aminoquinolina.
- Maculopatía ocular pre-existente
- Niños menores de 6 años (las tabletas de 200 mg no son adecuadas para peso < 35 kg) *
- Úlcera péptica
- Discrasias sanguíneas
- Embarazo
- Neuropatías

*El principio activo no se encuentra contraindicado en niños, las presentaciones existentes en el mercado colombiano (tabletas de 200 mg y 400 mg), no permiten un adecuado ajuste posológico en niños que pesen menos de 31 Kg.

Adicionalmente, la Sala aclara que la información farmacológica aprobada en dicho concepto aplica para las diferentes concentraciones de hidroxicloroquina.

3.10. OTROS

3.10.1. CONTRAVE®

Expediente : 20168852
Radicado : 20191168599 / 20201169727
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 8 mg de Naltrexona Clorhidrato y 90 mg de Bupropion Clorhidrato

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contrave® está indicado, como complemento de una dieta reducida en calorías y el aumento de la actividad física, para el control del peso en pacientes adultos (≥ 18 años) con un Índice de Masa Corporal inicial (IMC) de

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obeso), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de uno o más comorbilidades relacionadas con el peso (por ejemplo, diabetes tipo 2, dislipidemia o hipertensión controlada).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la(s) sustancia(s) activa(s) o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con hipertensión no controlada
- Pacientes con trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones
- Pacientes con tumor conocido del sistema nervioso central
- Pacientes que sufren de síndrome agudo de abstinencia del alcohol o benzodiazepinas
- Pacientes que reciben cualquier tratamiento concomitante que contenga Bupropión o Naltrexona
- Pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa
- Pacientes actualmente dependientes de opiáceos crónicos o agonistas opiáceos (por ejemplo, metadona) o pacientes con síndrome agudo de abstinencia de opiáceos
- Pacientes que reciben la administración concomitante de inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO). Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de IMAO y el inicio del tratamiento con CONTRAVE®

Precauciones y advertencias:

La seguridad y tolerabilidad de CONTRAVE® deben evaluarse en intervalos regulares.

El tratamiento debe discontinuarse si hay preocupaciones de seguridad y tolerabilidad del tratamiento en curso, incluyendo preocupaciones sobre la elevación de la presión arterial.

El consumo de alcohol durante el tratamiento con CONTRAVE® debe minimizarse o evitarse.

Suicidio o comportamiento suicida

CONTRAVE® contiene Bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, similar a algunas sustancias activas usadas para el tratamiento de la depresión. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en sujetos adultos con trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en sujetos menores de 25 años, en comparación con placebo.

En ensayos clínicos controlados con placebo con CONTRAVE® para el tratamiento de la obesidad en sujetos adultos, no se reportaron suicidios ni intentos de suicidio en estudios de hasta 56 semanas de duración con CONTRAVE®. La ideación suicida no se reportó con mayor frecuencia en sujetos tratados con CONTRAVE®, en comparación con placebo. Se han reportado eventos suicidas (incluyendo ideación suicida) en sujetos de todas las edades tratados con Naltrexona / Bupropión en el período postcomercialización.

La supervisión estrecha de pacientes y, en particular, de pacientes adultos y aquellos con alto riesgo, debe acompañar la terapia con CONTRAVE®, especialmente al inicio del

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento y luego de cambios en la dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoría médica si se presentan estos síntomas.

Crisis epilépticas:

Bupropión está asociado con un riesgo de crisis epilépticas relacionado con la dosis; la liberación prolongada (LP) de 300 mg de Bupropión genera una incidencia estimada de crisis de 0.1%. Las concentraciones plasmáticas de Bupropión y metabolitos de Bupropión luego de la administración de una dosis única de 180 mg de Bupropión en comprimidos de CONTRAVE® son comparables con las concentraciones observadas luego de la administración de una dosis única de 150 mg de Bupropión LP; sin embargo, no se han realizados estudios para determinar las concentraciones de Bupropión y metabolitos de Bupropión luego de la administración repetida de comprimidos de CONTRAVE®, en comparación con comprimidos LP de Bupropión. Se desconoce si el riesgo de crisis epilépticas con Bupropión está relacionado con Bupropión o con un metabolito de Bupropión, y no hay datos que demuestren la comparabilidad de las concentraciones plasmáticas con la administración repetida, existe la duda si la administración de dosis repetidas de CONTRAVE® puede estar asociada con una tasa similar de crisis epilépticas a la de Bupropión LP 300 mg.

La incidencia de crisis epilépticas en sujetos que recibían CONTRAVE® en ensayos clínicos fue de aproximadamente 0.06% (2/3239 sujetos), en comparación con 0.0% (0/1515 sujetos) con placebo.

La incidencia de crisis epilépticas, junto con la incidencia de convulsiones en sujetos que recibían CONTRAVE® en un estudio extensivo de efectos cardiovasculares, no fue mayor a la tasa de crisis epilépticas registrada con Bupropión como agente único en las dosis aprobadas.

El riesgo de sufrir una crisis epiléptica también está relacionado con los factores, situaciones clínicas y medicamentos concomitantes del paciente, los cuales deben considerarse al seleccionar los pacientes tratados con CONTRAVE®. CONTRAVE® debe discontinuarse y no reiniciarse en pacientes que experimentan una crisis epiléptica mientras reciben tratamiento con este medicamento. Se debe tener precaución al prescribir CONTRAVE® a pacientes con factores predisponentes que pueden aumentar el riesgo de sufrir crisis epilépticas, incluyendo:

- antecedentes de traumatismo en la cabeza
- uso excesivo de alcohol o adicción a cocaína o estimulantes
- considerando que el tratamiento con CONTRAVE® puede producir una reducción de la glucosa en pacientes con diabetes, la dosis de insulina y/o medicamentos diabéticos debe evaluarse para minimizar el riesgo de hipoglicemia, que podría predisponer a los pacientes a sufrir crisis epiléptica
- la administración concomitante de medicamentos que pueden disminuir el umbral epiléptico, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes.

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes con tumor en el sistema nervioso central, diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa o síndrome de abstinencia de sedantes.

Pacientes que reciben analgésicos opiáceos:

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONTRAVE® no debe administrarse a pacientes que reciben terapia crónica con opiáceos. Si se requiere la terapia con opiáceos, el tratamiento con CONTRAVE® debe suspenderse. En pacientes que requieren terapia intermitente con opiáceos, la terapia con CONTRAVE® debe discontinuarse temporalmente y la dosis de opiáceo no debe aumentarse por sobre la dosis estándar.

Intento de superar el bloqueo:

El intento de superar cualquier bloqueo de opiáceos de Naltrexona administrando grandes cantidades de opiáceos exógenos es muy peligroso y puede producir una sobredosis fatal o una intoxicación potencialmente mortal por opiáceos (por ejemplo, paro respiratorio, colapso circulatorio). Los pacientes deben estar conscientes que pueden estar más sensibles a dosis menores de opiáceos luego de discontinuar el tratamiento con CONTRAVE®.

Reacciones alérgicas:

En ensayos clínicos con Bupropión se han reportado reacciones anafilactoides/anafilácticas caracterizadas por síntomas como prurito, urticaria, angioedema y disnea, que requirieron tratamiento médico. Además, ha habido reportes espontáneos raros poscomercialización de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y choque anafiláctico asociado con Bupropión. Si un paciente experimenta reacciones anafilactoides/anafilácticas (por ejemplo, exantema cutáneo, prurito, urticaria, dolor torácico, edema y falta de aliento) durante el tratamiento, debe suspender CONTRAVE® y consultar un médico.

Se ha reportado artralgia, mialgia y fiebre con exantema y otros síntomas sugerentes de hipersensibilidad retardada en asociación con Bupropión. Estos síntomas pueden ser semejantes a una enfermedad del suero. Se debe aconsejar a los pacientes de notificar a su médico tratante si experimentan estos síntomas. Si se sospecha de enfermedad del suero, CONTRAVE® debe discontinuarse.

Elevación de la presión arterial:

En ensayos clínicos con CONTRAVE® se observaron aumentos medios, tempranos y pasajeros, en comparación con los valores basales, en la presión sistólica y diastólica de hasta 1 mm Hg. En la práctica clínica con otros productos que contienen Bupropión, se ha reportado hipertensión, en algunos casos grave y que requirieron tratamiento agudo.

Antes del inicio de la terapia con CONTRAVE® debe medirse la presión arterial y el pulso y luego evaluarse en intervalos regulares consistentes con la práctica clínica usual, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca o cerebrovascular. Si los pacientes experimentan aumentos clínicamente relevantes y sostenidos en la presión arterial o el pulso como resultado del tratamiento con CONTRAVE®, este debe discontinuarse.

CONTRAVE® debe administrarse con precaución en pacientes con hipertensión controlada y no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada.

Hepatotoxicidad:

En estudios clínicos completados con CONTRAVE®, las dosis diarias de Naltrexona clorhidrato variaron de 16 mg a 48 mg. Se han observado casos de enzimas hepáticas elevadas en reportes poscomercialización del uso de CONTRAVE®. Un paciente con sospecha de daño hepático inducido por el fármaco (DILI) debe suspender CONTRAVE®.

Pacientes geriátricos:

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios clínicos de CONTRAVE® no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden en forma diferente a los sujetos más jóvenes. Los pacientes mayores pueden ser más sensibles a los efectos adversos en el sistema nervioso central de CONTRAVE®. Se sabe que Naltrexona y Bupropión se excretan principalmente a través del riñón y que el riesgo de reacciones adversas a CONTRAVE® puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal, condición que es más común en individuos mayores. Considerando estas razones, CONTRAVE® debe usarse con precaución en pacientes mayores de 65 años y no se recomienda en pacientes mayores de 75 años.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se ha evaluado CONTRAVE® extensivamente en sujetos con insuficiencia renal y no se recomienda en pacientes con falla renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La dosis de mantención diaria máxima recomendada de CONTRAVE® es de dos comprimidos (un comprimido en la mañana y uno en la noche) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda CONTRAVE® en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha evaluado CONTRAVE® en sujetos con insuficiencia hepática. Basándose en la información disponible de los constituyentes individuales, la exposición sistémica es significativamente mayor para Bupropión y sus metabolitos (dos a tres veces mayor), y para Naltrexona y sus metabolitos (hasta 10 veces mayor) en sujetos con insuficiencia hepática moderada a grave.

Síntomas neuropsiquiátricos y activación de la manía:

Se ha reportado activación de la manía y la hipomanía en pacientes con trastornos del estado de ánimo que fueron tratados con otros medicamentos similares para el trastorno depresivo mayor. No se reportó activación de la manía o la hipomanía en ensayos clínicos que evaluaron los efectos de CONTRAVE® en sujetos obesos, que excluyeron a sujetos que recibían antidepresivos. Se debe usar CONTRAVE® con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Abuso o Dependencia de Fármacos:

No se ha estudiado sistemáticamente el potencial de abuso, tolerancia o dependencia física de CONTRAVE® (Naltrexona HCl y Bupropión HCl) en humanos. Sin embargo, en estudios clínicos en pacientes ambulatorios de hasta 56 semanas de duración, no hubo evidencia de intoxicación, dependencia física, diversión o abuso de fármacos eufóricos. No hubo evidencia de síndrome de abstinencia luego de la discontinuación abrupta luego de 56 semanas de tratamiento doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado.

Naltrexona es un antagonista opiáceo puro. No produce dependencia física o psicológica. Se desconoce si ocurre tolerancia a efecto antagonista al opiáceo.

Datos en animales sugieren un potencial adictivo de Bupropión. Sin embargo, estudios sobre propensión al abuso en humanos y la experiencia clínica extensiva muestran que Bupropión tiene un bajo potencial de abuso. Estudios clínicos controlados de Bupropión (formulación de liberación inmediata) realizados en voluntarios normales, en sujetos con antecedentes de abuso de múltiples fármacos y en sujetos depresivos mostraron cierto aumento en la actividad motora y agitación/excitación. Sin embargo, se desconoce si los hallazgos en ensayos clínicos predicen en forma confiable el potencial abuso de

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos. No obstante, la evidencia de estudios de dosis única sugiere que la dosis diaria recomendada de Bupropión, administrada en dosis divididas, probablemente no refuerce significativamente a pacientes que abusan de anfetaminas o estimulantes del CNS.

Lactosa:

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Los efectos no deseados se presentan en la siguiente tabla, por clasificación de sistema y órgano y por frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($< 1/10$ a $\geq 1/100$); poco frecuente ($< 1/100$ a $\geq 1/1000$); raro ($1 < 1000$ a $\geq 1/10,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

Resumen tabulado de reacciones adversas reportadas con CONTRAVE®:

Clasificación por Órgano y Sistema	Frecuencia	Término Preferido MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
	Raro	Angioedema
Trastornos siquiátricos	Frecuente	Ansiedad, Insomnio
	Poco frecuente	Sueños anormales, Agitación, Disociación (sensación de anormalidad), Cambios de humor, Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Trastornos de la atención, Mareos, Disgeusia, Letargo, Temblores
	Poco frecuente	Amnesia, Trastornos del equilibrio, Temblor intencional
	Raro	Convulsión
Trastornos del oído y laberinto	Frecuente	Tinnitus, Vértigo
	Poco frecuente	Mareo por movimiento
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones
	Poco frecuente	Taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuente	Bochornos, Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Muy Común	Estreñimiento, Náuseas, Vómitos
	Frecuente	Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Boca seca
	Poco frecuente	Eructos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia, Hiperhidrosis, Prurito, Exantema
Trastornos generales y	Frecuente	Fatiga, Sensación de nerviosismo, Irritabilidad

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órgano y Sistema	Frecuencia	Término Preferido MedDRA
condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Astenia, Sensación Anormal, Sensación de calor, Sed
Investigaciones	Frecuente	Aumento de presión arterial, Aumento de frecuencia cardíaca
	Poco frecuente	Elevación de ALT, Elevación de AST, Aumento de creatinina sanguínea, Aumento de enzimas hepáticas

CONTRAVE® es una combinación fija de dos ingredientes activos, adicionalmente a las listadas en la tabla anterior para CONTRAVE®, pueden ocurrir reacciones adversas observadas con una de las sustancias activas. Los efectos no deseados adicionales que se sabe ocurren con cualquiera de los componentes individuales (bupropión o naltrexona) incluyen:

Clasificación por Órgano y Sistema	Término Preferido MedDRA
Frecuencia $\geq 1/10$	
Trastornos del sistema nervioso	Inquietud
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Mialgia
Frecuencia $<1/10$ a $\geq 1/100$	
Trastornos psiquiátricos	Trastornos afectivos, Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos de la concentración
Trastornos oculares	Aumento de lagrimeo
Trastornos cardíacos	Cambio en el electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Trastornos del sabor
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Retardo de la eyaculación
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor de pecho, Escalofríos, Aumento de la energía, Fiebre
Frecuencia $<1/100$	
Infecciones e infestaciones	Herpes oral, Pie de atleta
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Purpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria, y también incluyendo reacciones de hipersensibilidad más graves, tales como disnea/broncoespasmo y choque anafiláctico. También se ha reportado artralgia, mialgia y fiebre en asociación con exantema y otros síntomas sugerentes de hipersensibilidad retardada y puede asemejarse a enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y nutrición	Anorexia, alteraciones de la glucosa en sangre, Deshidratación

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órgano y Sistema	Término Preferido MedDRA
Trastornos psiquiátricos	Agresión, Intento de suicidio, Confusión, Estado de Confusión, Ilusiones, Despersonalización, Desorientación, Alucinación, Hostilidad, Trastorno de la libido, Pesadillas, Paranoia, Ideación paranoide, Psicosis, Comportamiento suicida, Ideación suicida.
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia, Disonía, Falta de coordinación, Discapacidad mental, Discapacidad de memoria, Parestesia, Parkinsonismo, Presíncope, Somnolencia, Síncope
Trastornos oculares	Dolor ocular o astenopia, Irritación ocular, Inflamación ocular, Fotofobia, Visión borrosa, Trastornos visuales
Trastornos del oído y laberinto	Dolor de oído, Molestias de oído
Trastornos vasculares	Fluctuación de la presión arterial, Bochornos, Hipotensión postural, Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos, Disfonía, Disnea, Congestión nasal, Molestia nasal, Dolor orofaríngeo, Rinorrea, Trastorno Sinusal, Estornudos, Aumento de esputo, Bostezos
Trastornos gastrointestinales	Molestia abdominal, Dolor abdominal inferior, Diarrea, Dispepsia, Flatulencia, Hematoquecia, Hemorroides, Inflamación de labios, Trastornos del gusto, Úlcera
Trastornos hepato biliares	Aumento de bilirrubina en sangre, Colecistitis, Hepatitis, Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné, Eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson, Exacerbación de la psoriasis, Seborrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor inguinal, Dolor maxilar, Rabdomiólisis, Espasmos
Trastornos renales y urinarios	Disuria, Polaquiuria
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Disfunción eréctil, Menstruación irregular, Hemorragia vaginal, Sequedad vulvovaginal
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Malestar, Dolor, Entumecimiento periférico, Pirexia
Investigaciones	Reducción de hematocritos

Interacciones:

Inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO):

Dado que los inhibidores de monoamina oxidasa A y B también estimulan las vías catecolaminérgicas mediante un mecanismo diferente al de Bupropión, CONTRAVE® no debe usarse con IMAO. Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el inicio del tratamiento con CONTRAVE®. A la inversa, deben transcurrir al menos 14 días desde la suspensión de CONTRAVE® antes de iniciar un IMAO.

Analgésicos opiáceos:

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes actualmente dependientes de una terapia crónica con opiáceos o con agonistas opiáceos (por ejemplo, metadona), o en pacientes con síndrome agudo de abstinencia de opiáceos. Debido al efecto antagonista de

Acta No. 03 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Naltrexona al receptor opiáceo, los pacientes que reciben CONTRAVE® podrían no beneficiarse completamente del tratamiento con medicamentos que contienen opiáceos, tales como medicamentos para la tos y el resfrío, preparaciones antidiarreicas y analgésicos opiáceos. En pacientes que requieren tratamiento intermitente con opiáceos, la terapia con CONTRAVE® debe discontinuarse temporalmente y la dosis del opiáceo no debe aumentarse por sobre la dosis estándar. Si se requiere terapia crónica con opiáceo, el tratamiento con CONTRAVE® debe suspenderse. CONTRAVE® puede usarse con precaución luego de suspender el uso crónico de opiáceos por 7 a 10 días, con el fin de prevenir que se produzca un síndrome de abstinencia.

Fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP):

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por la CYP2B6 del citocromo P450; de esta forma, existe la posibilidad de interacción al administrar medicamentos que inducen o inhiben la CYP2B6. Aunque Bupropión no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, Bupropión y su principal metabolito, hidroxibupropión, inhiben la vía de la CYP2D6 y existe la posibilidad de que afecten a los medicamentos metabolizados por la CYP2D6.

Sustratos de la CYP2D6:

En un estudio clínico, se coadministró CONTRAVE® (32 mg de Naltrexona clorhidrato / 360 mg de bupropión clorhidrato diarios) con una dosis de 50 mg de metoprolol (un sustrato de la CYP2D6). CONTRAVE® aumentó el AUC de metoprolol aproximadamente 4 veces y Cmax 2 veces, en comparación al metoprolol en monoterapia. También se han observado interacciones farmacológicas clínicas similares que dieron como resultado una mayor exposición farmacocinética de los sustratos de la CYP2D6 con Bupropión como medicamento único con desipramina y venlafaxina.

La coadministración de bupropión con medicamentos que son metabolizados por la isoenzima CYP2D6, incluyendo ciertos antidepresivos (SSRIs y muchos antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol, risperidona y tioridazina), betabloqueantes (por ejemplo, metoprolol) y antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, propafenona y flecainida), debe realizarse con precaución y debe iniciarse con el nivel más bajo del rango de dosificación del medicamento concomitante. Aunque citalopram no es metabolizado principalmente por la CYP2D6, en un estudio bupropión aumentó la Cmax y AUC de citalopram en un 30% y 40%, respectivamente. Los fármacos que requieren de activación metabólica de la CYP2D6 para ser eficaces (por ejemplo, tamoxifeno), pueden tener una menor eficacia al administrarse concomitantemente con inhibidores de la CYP2D6, como bupropión. Si se agrega CONTRAVE® al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe un fármaco metabolizado por la CYP2D6, se debe considerar la necesidad de disminuir la dosis del medicamento original, particularmente en el caso de medicamentos concomitantes con índice terapéutico estrecho. Cuando sea factible, se debe considerar la opción de monitoreo terapéutico del fármaco en el caso de medicamentos con un índice terapéutico estrecho, tales como antidepresivos tricíclicos.

Inductores, inhibidores y sustratos de la CYP2B6:

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por la isoenzima CYP2B6. Existe la posibilidad de interacción farmacológica entre CONTRAVE® y fármacos que inducen o son sustratos de la isoenzima CYP2B6.

Considerando que bupropión se metaboliza extensivamente, se recomienda precaución al coadministrar CONTRAVE® con medicamentos conocidos por inducir a la CYP2B6 (por

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ejemplo, carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz), ya que estos pueden afectar la eficacia clínica de CONTRAVE®. En una serie de estudios en voluntarios sanos, ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día) o ritonavir 100 mg más lopinavir 400 mg dos veces al día, redujeron la exposición de bupropión y sus principales metabolitos en forma dependiente de la dosis en 20% a 80%. De igual forma, efavirenz 600 mg una vez al día por dos semanas redujo la exposición de bupropión en aproximadamente 55% en voluntarios sanos.

La coadministración de medicamentos que pueden inhibir el metabolismo de bupropión a través de la isoenzima CYP2B6 (por ejemplo, sustratos de la CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida e inhibidores de la CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede aumentar los niveles plasmáticos de bupropión y reducir los niveles del metabolito activo hidroxibupropión. Actualmente se desconocen las consecuencias clínicas de la inhibición del metabolismo de bupropión a través de la enzima CYP2B6 y los cambios posteriores en la proporción de bupropión-hidroxibupropión, pero podrían reducir la eficacia de CONTRAVE®.

Sustratos del OCT2:

Bupropión y sus metabolitos inhiben competitivamente el OCT2 en la membrana basolateral del túbulo renal responsable de la secreción de creatinina, de forma similar al sustrato del OCT2 cimetidina. Por lo tanto, los aumentos leves en la creatinina observados luego del tratamiento de largo plazo con CONTRAVE® podrían deberse a la inhibición del OCT2, y no son indicativos de cambios en el aclaramiento de creatinina. El uso de CONTRAVE® con otros sustratos del OCT2 (por ejemplo, metformina) en ensayos clínicos no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis u otras precauciones.

Otras interacciones

Aunque los datos clínicos no identifican una interacción farmacocinética entre bupropión y alcohol, rara vez se han reportado eventos neuropsiquiátricos adversos o reducción en la tolerancia al alcohol en pacientes que bebieron alcohol durante el tratamiento con bupropión. No se producen interacciones conocidas entre Naltrexona y alcohol. El consumo de alcohol durante el tratamiento con CONTRAVE® debe minimizarse o evitarse.

Se debe tener precaución al prescribir CONTRAVE® a pacientes con factores predisponentes que puede aumentar el riesgo de crisis epilépticas, incluyendo:

- dado que el tratamiento con CONTRAVE® puede reducir la glucosa en pacientes con diabetes, la dosis de insulina y/o medicamentos diabéticos orales debe ser evaluada para minimizar el riesgo de hipoglicemia, que podría predisponer a los pacientes a sufrir crisis epilépticas
- administración concomitante de medicamentos que pueden reducir el umbral epiléptico, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamina oxidasa, bupropión o naltrexona, pacientes que están sufriendo de síndrome agudo de abstinencia al alcohol o benzodiazepinas, pacientes actualmente dependientes de opiáceos crónicos o agonistas de opiáceos.

La administración de CONTRAVE® a pacientes que reciben levodopa o amantadina concomitantemente debe realizarse con precaución. Datos clínicos limitados sugieren una mayor incidencia de reacciones adversas (por ejemplo, náuseas, vómitos y reacciones

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas neuropsiquiátricas) en pacientes que reciben bupropión concomitantemente con levodopa o amantadina.

La administración de CONTRAVE® con inhibidores o inductores de UGT 1A2 y 2B7 debe realizarse con precaución, ya que estos pueden alterar la exposición de naltrexona.

CONTRAVE® no se ha estudiado en conjunto con bloqueadores alfa-adrenérgicos o clonidina.

Considerando que bupropión se metaboliza extensivamente, se recomienda precaución al coadministrar CONTRAVE® con medicamentos conocidos por inhibir el metabolismo (por ejemplo, valproato), ya que estos pueden afectar su eficacia y seguridad clínica.

CONTRAVE® debe tomarse de preferencia con alimentos, ya que se sabe que las concentraciones plasmáticas tanto de Naltrexona como de bupropión aumentan con los alimentos y los datos de seguridad y eficacia de ensayos clínicos se basan en la dosificación con alimentos. Sin embargo, al administrar CONTRAVE® con una comida alta en grasas, la AUC y Cmax de Naltrexona aumentó 2.1 veces y 3.7 veces, respectivamente, y la AUC y Cmax de bupropión aumentó 1.4 veces y 1.8 veces, respectivamente. En estado estacionario, el efecto de la comida aumentó AUC y Cmax de Naltrexona en 1.7 veces y 1.9 veces, respectivamente, y la AUC y Cmax de bupropión 1.1 veces y 1.3 veces, respectivamente. Por lo tanto, CONTRAVE® no debe tomarse con comidas altas en grasas, debido a los aumentos significativos en la exposición sistémica a bupropión y naltrexona.

Interacciones de Ensayo entre Fármaco y Laboratorio

Se han reportado ensayos de detección con inmunoensayo en orina falsos positivos para anfetaminas en pacientes que toman bupropión. Esto se debe a la falta de especificidad de algunos ensayos de detección. Los resultados falsos positivos pueden producir incluso la discontinuación de la terapia de Bupropión.

Los ensayos confirmatorios, tales como cromatografía/espectrometría de gases, permitirán distinguir entre Bupropión y anfetaminas.

Vía de administración:

Uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Los comprimidos deben tomarse preferentemente con las comidas. Los comprimidos no deben partirse, masticarse ni molerse.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos (≥18 años)

Luego de iniciar el tratamiento, la dosis debe aumentarse durante un período de 4 semanas de la siguiente forma:

- Semana 1: Un comprimido en la mañana
- Semana 2: Un comprimido en la mañana y un comprimido en la noche
- Semana 3: Dos comprimidos en la mañana y un comprimido en la noche
- Semana 4 en adelante: Dos comprimidos en la mañana y dos comprimidos en la noche

La dosis diaria máxima recomendada de CONTRAVE® es de dos comprimidos, dos veces al día, con una dosis total de 32 mg de Naltrexona clorhidrato y 360 mg de Bupropión

Acta No. 03 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clorhidrato. La necesidad de continuar el tratamiento debe evaluarse luego de 16 semanas (es decir, dosis de titulación de 4 semanas y 12 semanas de dosis de mantención) y reevaluarse anualmente. El tratamiento con CONTRAVE® debe discontinuarse luego de 16 semanas, si el paciente no ha perdido al menos 5% de su peso corporal inicial, ya que es improbable que alcance y mantenga una pérdida de peso clínicamente significativa si continúa con el tratamiento.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una adicional, sino que tomar la siguiente dosis prescrita en la hora usual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020003259 emitido mediante Acta No. 26 de 2019 numeral 3.1.4.2 SEM, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto Versión 1.0 Basado en CCSI 1.0 v16Feb18 allegado mediante radicado No. 20191168599
- Información para Prescribir Versión 1.0 Basado en CCSI 1.0 v16Feb18 allegado mediante radicado No. 20191168599

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, La Sala no considera suficientemente satisfactoria la respuesta presentada por el interesado al concepto del Acta No. 26 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.2, por cuanto:

1. Con respecto a la importancia de la reducción obtenida en el peso, el interesado argumenta que se consideran importantes las reducciones de 3 Kg, sin embargo, la información presentada no permite confirmar esta aseveración, dado que, la reducción de peso y la mejoría clínica de las comorbilidades no se traduce en una disminución del riesgo cardiovascular ni en la mejoría de calidad de vida a la luz de los resultados presentados.
2. El interesado presenta el análisis por intención a tratar solicitado, el que permite verificar que el análisis por protocolo sobreestima el tamaño del efecto, sin embargo, la Sala entiende que se mantiene una modesta diferencia estadísticamente significativa en la reducción de peso, que a la luz de los datos presentados no contribuye a disminuir el riesgo de las complicaciones asociadas al problema de obesidad.
3. Con respecto a resultados a más largo plazo, presenta información de un estudio de condiciones de práctica habitual, en el que concluye que después de un seguimiento de 78 semanas se mantuvo la disminución de peso, sin embargo, no informa cuantos pacientes del estudio fueron retirados a la semana 16 porque no lograron una reducción del 5% o porque presentaron una elevación sostenida de la tensión arterial.
4. El interesado explica que el estudio LIGHT fue suspendido prematuramente debido a que el patrocinador hizo una revelación temprana de los resultados del estudio. En el análisis provisional del 25% se sugería un beneficio cardiovascular en reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE) del 41%, sin embargo, el análisis interino del 50% evidenciaba 2.3% de MACE en el grupo placebo vs. 2% de MACE en la asociación con un HR= 0.88 (IC-99.7; 0.57-1.34) después de aproximadamente tres años, lo que no permite concluir si la intervención produce beneficio o riesgo adicional en este desenlace.

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Con respecto al grupo de pacientes con índice de masa corporal (IMC) en el intervalo >27 - <30 Kg/m², el intersado reconoce que es un reducido número de pacientes y argumenta que deben ser considerados como si tuvieran un IMC >30 por presentar comorbilidades, sin embargo, es claro que no hay datos suficientes para demostrar un balance beneficio riesgo favorable en este grupo de pacientes.

En conclusión, revisada la documentación, la Sala no recomienda aprobar la evaluación farmacológica, dado que, si bien está demostrado que produce una modesta reducción de peso y algunos cambios favorables en mediciones bioquímicas de factores de riesgo cardiovascular, los estudios realizados a la fecha no han permitido resolver la incertidumbre respecto a los efectos sobre eventos cardiovasculares y calidad de vida a mediano y largo plazo. Adicionalmente, son bien conocidos los efectos adversos de los dos principios activos, en particular los efectos neuropsiquiátricos y cardiovasculares del burpopión.

Siendo las 16:00 del día 29 de enero de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ MARTÍNEZ
Miembro SEMNNIMB

CRISTIAN GÓMEZ DELGADILLO
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

EDWIN LEONARDO LÓPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

