

Contenido	
ACTA No. 10 DE 2025 Primera parte	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES	3
3.4.1 Medicamentos de Síntesis	3
3.4.1.1 POMALYST® 4 mg	3
3.4.1.2 POMALYST® 3 mg	29
3.4.1.3 POMALYST® 2 mg	55
3.4.1.4 POMALYST® 1 mg	81
3.4.2 Medicamentos Biológicos	107
3.4.2.1 KEYTRUDA® 100 mg.....	107
3.4.2.2 KEYTRUDA® 100 mg.....	136
3.4.2.3 DARZALEX® SC 120 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE	165
3.4.2.4 BLINCYTO® 38,5 mcg/Vial	191
3.4.2.5 EVENITY® 90mg/mL.....	219
3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	221
3.5.1 YERVOY® 5 mg /mL	221

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 10 DE 2025 Primera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 25, 26, 29, 30 DE SEPTIEMBRE Y 01, 02, 03 DE OCTUBRE DE 2025

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
- 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
- 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1 Medicamentos de Síntesis

3.4.1.1 POMALYST® 4 mg

Expediente : 20113546
Radicado : 20231136288 / 20231272795 / 20251155192
Fecha : 11/06/2025
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene pomalidomida 4,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025001504 emitido mediante Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20251155192
- IPP Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20251155192

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231136288 / 20231272795 / 20251155192 se presenta respuesta al Auto No. 2025001504 emitido con base en concepto del Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4. para pomalidomida cápsula dura 4 mg (Pomalyst®), en la que se recomendaron diversos

3

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

requerimientos de calidad y se conceptuó que “la Sala considera que los resultados no muestran un beneficio sustancial en el mejoramiento de la sobrevida global, mientras que los resultados de seguridad indican mayores incidentes de eventos adversos en el brazo PVd, sin que se presenten datos de calidad de vida. La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional, incluyendo análisis de calidad de vida, que permita despejar las dudas sobre el balance beneficio-riesgo en la indicación solicitada”.

En la respuesta al Auto, el interesado reconoce que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global y que esto puede ser “esté asociada a muchos factores, incluyendo el uso de terapias posteriores. ”

Presenta resultados de los análisis de calidad de vida que “... indican que no hay una diferencia significativa en entre ambos grupos de tratamiento y, en consecuencia, la inclusión de pomalidomida al tratamiento con bortezomib y bajas dosis de dexametasona no compromete la calidad de vida de los pacientes ni incrementa las hospitalizaciones”.

La Sala considera que los datos finales del estudio OPTIMISMM no despejan la incertidumbre sobre el balance beneficio riesgo de adicionar pomalidomida a bortezomib/dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo incluido lenalidomida; pues si bien, se observa efecto en PFS, DOR y otras variables indirectas, los resultados finales no evidencian efecto en SG ni calidad de vida y se mantiene el incremento de RAM, por tanto, recomienda negar la nueva la indicación y la posología correspondiente solicitadas: “*Pomalyst en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida*”.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información:

Indicaciones:

Pomalyst en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección Advertencias y precauciones).

Posología

Pomalidomida en combinación con dexametasona

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Pomalyst una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de cada ciclo de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

El tratamiento de pomalidomida en combinación con dexametasona se debe administrar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Interrupción o modificación de la dosis de pomalidomida

Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 50 \times 10^9/L$.

Las instrucciones para la interrupción o reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con pomalidomida se indican en la Tabla 3 y los niveles de dosis se definen en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 3. Instrucciones para la modificación de la dosis de pomalidomida[∞]

Toxicidad	Modificación de la dosis
<u>Neutropenia*</u> RAN** < 0,5 x 10⁹/L o neutropenia febril (fiebre ≥ 38,5 °C y RAN < 1 x 10⁹/L) RAN vuelve a ≥ 1 x 10⁹/L Con cada disminución posterior a < 0,5 x 10⁹/L RAN vuelve a ≥ 1 x 10⁹/L	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<u>Trombocitopenia</u> Recuento de plaquetas < 25 x 10⁹/L Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10⁹/L Con cada disminución posterior a < 25 x 10⁹/L Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10⁹/L	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<u>Exantema</u> Exantema = grado 2-3 Exantema = grado 4 o formación de ampollas (incluyendo angioedema, reacción anafiláctica, erupción ampollosa o exfoliativa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [síndrome de DRESS])	Considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con pomalidomida. Suspender definitivamente el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).
<u>Otros</u> Otras reacciones adversas relacionadas con pomalidomida ≥ grado 3	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Reanudar el tratamiento a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior en el siguiente ciclo (la reacción adversa debe desaparecer o mejorar a grado ≤ 2 antes de reanudar el tratamiento).

∞Las instrucciones para la modificación de la dosis de esta tabla son aplicables a pomalidomida en combinación con dexametasona.

*En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento.

RAN – Recuento absoluto de neutrófilos; *CBC- Hemograma completo 5

Tabla 4. Reducción de la dosis de pomalidomida[∞]

Nivel de dosis	Dosis oral de pomalidomida
Dosis inicial	4 mg
Nivel de dosis -1	3 mg
Nivel de dosis -2	2 mg
Nivel de dosis -3	1 mg

[∞]La reducción de la dosis de esta tabla es aplicable a pomalidomida en combinación con dexametasona.

Si la reacción adversa ocurre tras disminuciones de la dosis a 1 mg, entonces debe suspenderse el tratamiento con este medicamento.

Inhibidores potentes del CYP1A2

Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 % (ver las secciones Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacocinéticas).

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

Las instrucciones sobre la modificación de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 5. Las instrucciones sobre la reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 6 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) en vigor.

Tabla 5. Instrucciones para la modificación de la dosis de dexametasona

Toxicidad	Modificación de la dosis
Dispepsia = grado 1-2	Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos H2 o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten.
Dispepsia $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir antihistamínicos H2 o equivalentes y reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Edema $\geq$ grado 3	Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.
Confusión o cambios en el estado de ánimo $\geq$ grado 2	Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Debilidad muscular $\geq$ grado 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea $\leq$ grado 1. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Hiperglucemia $\geq$ grado 3	Reducir la dosis en un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento del paciente.
Otras reacciones adversas relacionadas con dexametasona $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que las reacciones adversas sean de grado $\leq$ 2. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

Si la recuperación de las toxicidades tarda más de 14 días, la dosis de dexametasona se reanudará a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

Tabla 6. Reducción de la dosis de dexametasona

Nivel de dosis	≤ 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días	> 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días
Dosis inicial	40 mg	20 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	12 mg
Nivel de dosis -2	10 mg	8 mg

La dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 10 mg si es ≤ 75 años u 8 mg si es > 75 años.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Pomalidomida en combinación con dexametasona

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

En pacientes de > 75 años, la dosis inicial de dexametasona es de:

- 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total > 1,5 x LSN (límite superior de la normalidad) se excluyeron de los estudios clínicos. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh.

Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida en los pacientes con insuficiencia renal. Los días de hemodiálisis, los pacientes deben tomar la dosis de pomalidomida después de la hemodiálisis.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de pomalidomida en niños de 0 a 17 años para la indicación de mieloma múltiple.

Fuera de sus indicaciones autorizadas, pomalidomida se ha estudiado en niños de 4 a 18 años con tumores encefálicos recidivantes o progresivos, sin embargo, los resultados de los estudios no permitieron concluir que los beneficios compensen los riesgos de ese uso.

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones Reacciones Adversas, Farmacodinamia y Propiedades Farmacocinéticas.

Forma de administración

Vía oral.

Pomalyst debe tomarse a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) Este medicamento debe tomarse entero, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis de pomalidomida un día, debe entonces tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual. Los pacientes no deben ajustar la dosis para compensar una dosis olvidada en días anteriores.

Se recomienda presionar sólo un extremo de la cápsula para sacarla del blíster, reduciendo de ese modo el riesgo de que se deforme o se rompa.

Nuevas contraindicaciones:

- Embarazo.
- Mujeres con potencial reproductivo, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (Ver secciones Advertencias y Precauciones; Fertilidad, Embarazo y Lactancia).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con Pomalyst, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Nuevas precauciones y advertencias:

Teratogenicidad

Pomalidomida no debe tomarse durante el embarazo ya que es esperable un efecto teratogénico. Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (Ver sección Datos preclínicos de seguridad).

Todas las pacientes deben cumplir las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene potencial reproductivo

Criterios para mujeres que no tienen potencial reproductivo

Se considera que una mujer que sea paciente o bien pareja de un paciente varón no tiene potencial reproductivo si cumple como mínimo con uno de los siguientes criterios:

- Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año*.

- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesis uterina.

***La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta el potencial reproductivo.**

Asesoramiento

En mujeres con potencial reproductivo, pomalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y durante, al menos 4 semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con potencial reproductivo tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar a utilizar métodos anticonceptivos desde al menos 4 semanas antes que se le prescriba pomalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia y acepta hacérselas cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de pomalidomida.

El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con potencial reproductivo:

- La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
- La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

En el caso de pacientes varones que toman pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia hepática, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con potencial reproductivo.
- Comprende la necesidad del uso de preservativos de látex o sintético si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con potencial reproductivo, durante todo el tratamiento durante la interrupción de la administración, y hasta las 4 semanas

posteriores a finalizar/discontinuar del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos de látex o sintético si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con potencial reproductivo ya que la pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.

- Comprende que si su pareja queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida, durante las interrupciones del tratamiento, o durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente o al uso de dos (2) métodos anticonceptivos eficaces simultáneamente: una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales, implantes) o vasectomía de la pareja y 1 método anticonceptivo eficaz adicional: preservativo de látex o sintético, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, y continuar durante el tratamiento, durante las interrupciones del tratamiento y hasta al menos 4 semanas después de discontinuar el tratamiento con pomalidomida. La anticoncepción segura está indicada incluso cuando ha habido un historial de infertilidad, a menos que sea consecuencia de una histerectomía. Si la paciente no utiliza dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, debe ser derivada a un profesional de la Salud debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que toman pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver también sección Interacciones Medicamentosas). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver sección Interacciones Medicamentosas).

Los dispositivos intrauterinos y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

La colocación de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no está recomendada, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia grave o trombocitopenia grave.

Pruebas de embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml y realizarse dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia y bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con potencial reproductivo que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Pomalidomida se debe dispensar a las mujeres con potencial reproductivo en un plazo de siete días tras la prescripción.

Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia, siempre que la paciente haya estado usando dos (2) métodos anticonceptivos eficaces durante 4 semanas antes de iniciar el tratamiento. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con pomalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento

Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones del tratamiento, las pruebas de embarazo para mujeres con potencial reproductivo deben realizarse cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares bajo supervisión médica, y realizar otra al menos 4 semanas después de la finalización del tratamiento. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia.

Se deben realizar pruebas de embarazo y asesoramiento si una paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su sangrado menstrual. El tratamiento con POMALYST debe suspenderse durante esta evaluación.

Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre, durante el tratamiento (incluido durante las interrupciones de tratamiento) ni durante 4 semanas después de la discontinuación del tratamiento con pomalidomida.

Los pacientes masculinos no deben donar semen o esperma durante el tratamiento (incluido durante las interrupciones del tratamiento) ni durante 4 semanas después de la finalización/discontinuación del tratamiento con pomalidomida.

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico prescriptor debe informar a los pacientes, varones y mujeres, acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo, así como proporcionar a los pacientes el material educativo del paciente apropiado y el formulario de acuerdo Paciente-Médico. Las prescripciones deben tener una cantidad máxima de tratamiento para 4 semanas.

Eventos hematológicos

La reacción adversa hematológica de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado (ver sección Reacciones Adversas). Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis (ver sección Posología, Dosificación y Administración). Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.

Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con pomalidomida combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo.

Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos, así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con neuropatía periférica en curso de Grado ≥ 2 . Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se han notificado acontecimientos de insuficiencia cardíaca, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y fibrilación auricular (ver sección Reacciones Adversas), especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo cardíacos. Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida, incluido el control periódico para detectar la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias, como cáncer de piel no melanoma, en pacientes en tratamiento con pomalidomida (ver sección Reacciones Adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica (ver sección Reacciones Adversas) y reacciones dermatológicas graves incluyendo SJS, TEN y DRESS con el uso de pomalidomida. Los médicos deben informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de estas reacciones y se les debe pedir que busquen atención médica inmediatamente si desarrollan estos síntomas. Se debe interrumpir el tratamiento con pomalidomida en el caso de erupción exfoliativa o ampollosa, o si se sospecha SJS, TEN o DRESS, y no se debe reanudar después de la interrupción de estas reacciones. Se

excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida. Se debe considerar la interrupción o suspensión de pomalidomida si se presenta exantema de Grado 2 o 3. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con pomalidomida si se presenta angioedema y reacción anafiláctica.

Mareo y confusión

Se han notificado mareo y estados de confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han observado EPI y acontecimientos asociados que incluyen casos de neumonitis con pomalidomida. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de los pacientes que presenten un inicio repentino o empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Se debe interrumpir la administración de pomalidomida durante la investigación de estos síntomas y, si se confirma la EPI, debe iniciarse un tratamiento adecuado. Únicamente se debe reanudar pomalidomida después de una evaluación exhaustiva de los beneficios y los riesgos.

Trastornos hepáticos

Se han observado concentraciones notablemente elevadas de alanina aminotransferasa y bilirrubina en los pacientes tratados con pomalidomida (ver sección Reacciones Adversas). Se han notificado también casos de hepatitis que provocaron la suspensión de pomalidomida. Se recomienda controlar periódicamente la función hepática durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

Infecciones

Se han notificado rara vez casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con pomalidomida combinado con dexametasona que habían sido previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos han evolucionado a fallo hepático agudo, dando lugar a la suspensión de pomalidomida. Se debe determinar el estado del virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con pomalidomida. Se recomienda que los pacientes que den un resultado positivo en la prueba de infección por VHB se pongan en contacto con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución cuando se administre pomalidomida en combinación con dexametasona en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes anti-Bc positivos, pero con HBsAg negativos. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante todo el tratamiento.

Aumento de la mortalidad en pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega Pembrolizumab al tratamiento con análogos de la talidomida y dexametasona.

En dos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de pembrolizumab al análogo de la talidomida y dexametasona, uso para el cual los bloqueadores de anticuerpos PD-1 o PD-L1 no están indicados, resultó en aumento de la mortalidad. El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple con anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1 en combinación con análogos de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de estudios clínicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, algunos de ellos mortales, con pomalidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después del comienzo del tratamiento con pomalidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían dexametasona concomitante o que habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben vigilar a los pacientes a intervalos regulares y tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial en los pacientes con síntomas neurológicos nuevos o que hayan empeorado y con signos o síntomas cognitivos o conductuales. También se debe aconsejar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el propio paciente no sea consciente.

La evaluación de la LMP debe basarse en una exploración neurológica, una resonancia magnética del cerebro y un análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Un resultado negativo en la PCR del VJC no descarta la LMP. Puede estar justificado continuar con el seguimiento y la evaluación si no es posible establecer un diagnóstico alternativo.

Si se sospecha la existencia de una LMP, se debe interrumpir el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si se confirma la LMP, se debe suspender definitivamente la administración de pomalidomida.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, es decir, está esencialmente “exento de sodio”.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALYST, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pomalyst sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres con potencial reproductivo / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar dos (2) métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos de látex o sintético durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 4 semanas después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene potencial reproductivo (Ver secciones Contraindicaciones; Advertencias y Precauciones).

Embarazo

Se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos. Pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres con potencial reproductivo, a menos que se cumplan todas las condiciones para la prevención del embarazo (Ver secciones Contraindicaciones; Advertencias y Precauciones).

Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas preñadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal (Ver Sección Datos preclínicos de seguridad).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

La administración crónica de pomalidomida en ratas en dosis de 50, 250 y 1000 mg/kg/día durante 6 meses fue bien tolerada. No se detectó ningún efecto adverso hasta los 1000 mg/kg/día (una tasa de exposición 175 veces más elevada que la dosis clínica de 4 mg).

Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos

estuvieron relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular. En el estudio de 9 meses en monos con dosis de 0,05, 0,1 y 1 mg/kg/día se observó morbilidad y eutanasia temprana de 6 animales a dosis de 1 mg/kg/día que fueron atribuidas a los efectos inmunosupresores (infección por estafilococos, reducción de los linfocitos en sangre periférica, inflamación crónica del intestino grueso, reducción histológica de los linfocitos e hipocelularidad de la médula ósea) a exposiciones elevadas de pomalidomida (15 veces la tasa de exposición comparada con una dosis clínica de 4 mg). Dichos efectos inmunosupresores provocaron la eutanasia temprana de 4 monos debido a su mal estado de salud (heces líquidas, inapetencia, ingesta de alimentos reducida y pérdida de peso); la evaluación histopatológica de estos animales demostró inflamación crónica del intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de éstos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con la leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día.

El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad/carcinogenicidad

Pomalidomida no resultó mutagénica en los ensayos de mutaciones bacterianas y de los mamíferos, y no indujo aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica en humanos, así como tampoco a la formación de micronúcleos en eritrocitos policromáticos en la médula ósea de ratas a las que les fueron administradas dosis de hasta 2000 mg/kg/día. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y 1000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la cantidad media de embriones viables y un aumento en la pérdida post-implantación con todos los niveles de dosis. Por consiguiente, el NOAEL en estos eventos observados fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 39960 ng·h/mL (nanogramo por hora/mililitros) para la dosis más baja evaluada y una tasa de exposición 99 veces relativa a la dosis clínica de 4 mg). Cuando los machos tratados en este estudio fueron apareados con hembras no tratadas, todos los parámetros uterinos fueron comparables a los controles. Según estos resultados, los efectos observados fueron atribuidos al tratamiento de las hembras.

Desarrollo embriofetal

Pomalidomida resultó ser teratogénica en ratas y conejos cuando se administró durante el periodo de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario de la rata, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroidea, así como la fusión y la desalineación de los elementos vertebrales torácicos y lumbares (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 250 y 1000 mg/kg/día).

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 34340 ng·h/mL en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250 mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embrionario. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida post-implantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades (extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de <10 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 418 ng·h/mL en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) y trombocitopenia (27 %); trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga (28,3 %), pirexia (21 %) y edema periférico (13 %); e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía (10,7 %). Las reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica fueron notificadas en el 12,3 % de los pacientes y las reacciones adversas de embolismo o tromboembolismo venoso fueron notificadas en el 3,3 % de los pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia

(41,7 %), anemia (27 %) y trombocitopenia (20,7 %); infecciones e infestaciones, incluyendo neumonía (9 %); y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga (4,7 %), pirexia (3 %) y edema periférico (1,3 %). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía (9,3 %). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombocitopenia (1,7 %) y reacciones adversas de TEV (1,7 %).

Se observó que las reacciones adversas tendían a ocurrir con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Tabla de reacciones adversas

Pomalidomida en combinación con dexametasona

En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-003, 302 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario fueron expuestos a 4 mg de pomalidomida administrados una vez al día durante 21 días de cada ciclo de 28 días en combinación con una dosis semanal baja de dexametasona.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona se incluyen a continuación en la Tabla 7, según el sistema de clasificación por órganos y la frecuencia (SOC por sus siglas en inglés) para todas las reacciones adversas (RAM) y para las reacciones adversas de grado 3 o 4.

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC (por sus siglas en inglés) y de frecuencia. Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 7. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en el estudio clínico MM-003 en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona.

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3–4 /Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas incluidas las infecciones oportunistas) Frecuentes Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Herpes zóster	Frecuentes Sepsis neutropénica Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas incluidas las infecciones oportunistas) Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Poco frecuentes Bronquitis Herpes zóster
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas	Poco frecuentes Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril Leucopenia
Trastornos del Metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Hipopotasemia Hiponatremia	Frecuentes Hipopotasemia Hiponatremia Poco frecuentes Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Estado de confusión	Frecuentes Estado de confusión

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3-4 /Frecuencia
Trastornos del Sistema Nervioso	<u>Frecuentes</u> Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor	<u>Frecuentes</u> Disminución del nivel de conciencia <u>Poco frecuentes</u> Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Vértigo	<u>Frecuentes</u> Vértigo
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda	<u>Poco Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea Tos <u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar	<u>Frecuentes</u> Disnea <u>Poco frecuentes</u> Embolia pulmonar Tos
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea Náuseas Estreñimiento <u>Frecuentes</u> Vómitos Hemorragia gastrointestinal	<u>Frecuentes</u> Diarrea Vómitos Estreñimiento <u>Poco frecuentes</u> Náuseas Hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	<u>Poco frecuentes</u> Hiperbilirrubinemia	<u>Poco frecuentes</u> Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u> Erupción Prurito	<u>Frecuentes</u> Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Dolor óseo Espasmos musculares	<u>Frecuentes</u> Dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal Retención urinaria	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal <u>Poco frecuentes</u> Retención urinaria

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3–4 /Frecuencia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuentes</u> Dolor pélvico	<u>Frecuentes</u> Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga Pirexia Edema periférico	<u>Frecuentes</u> Fatiga Pirexia Edema periférico
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa	<u>Frecuentes</u> Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa

Tabla de reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores identificadas a partir de los estudios clínicos pivotaes, la siguiente Tabla 8 deriva de los datos reunidos a partir de la supervisión poscomercialización.

Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 8. RAM notificadas en pacientes tratados con pomalidomida durante el uso poscomercialización.

Sistema de Clasificación de órgano / Término Preferido	Todas las RAM /Frecuencia	RAM de Grado 3–4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida</u> Reactivación de la Hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida</u> Reactivación de la Hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuentes</u> Pancitopenia	<u>Frecuentes</u> Pancitopenia

Sistema de Clasificación de órgano / Término Preferido	Todas las RAM /Frecuencia	RAM de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Frecuentes</u> Angioedema Urticaria <u>Frecuencia no conocida</u> Reacción anafiláctica Rechazo del trasplante de órganos sólidos	<u>Poco frecuentes</u> Angioedema Urticaria <u>Frecuencia no conocida</u> Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	<u>Poco frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Frecuentes</u> Hiperuricemia <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de lisis tumoral	<u>Frecuentes</u> Hiperuricemia <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del Sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Hemorragia Intracraneal <u>Poco frecuentes</u> Accidente Cerebrovascular	 <u>Poco frecuentes</u> Accidente Cerebrovascular Hemorragia Intracraneal
Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular Infarto de miocardio	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular <u>Poco frecuentes</u> Infarto de miocardio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes</u> Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial	<u>Poco frecuentes</u> Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos hepatobiliares	<u>Poco frecuentes</u> Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	<u>Frecuencia no conocida</u> Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson	<u>Frecuencia no conocida</u> Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Aumento del ácido úrico en sangre	<u>Poco frecuentes</u> Aumento del ácido úrico en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (ver las secciones Fertilidad embarazo y Lactancia y Datos preclínicos de seguridad). Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres humanos (ver sección Advertencias y Precauciones: Teratogenicidad).

Neutropenia y trombocitopenia

Hasta un 46,8 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron neutropenia (41,7 % de grado 3 o 4). La neutropenia no tuvo como consecuencia la suspensión del tratamiento en ninguno de los pacientes y fue grave en una minoría.

Se notificó neutropenia febril (NF) en el 3,2-6,7 % de los pacientes y fue grave en el 1,8- 4,0 % de los pacientes (ver las secciones Posología, Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones).

Entre un 27,0 % y un 36,7 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron trombocitopenia. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en el 20,7-27,3 % de los pacientes, conllevó la suspensión de pomalidomida en un 0,7 % de los pacientes y fue grave en el 0,4-1,7 % de los pacientes (ver las secciones Posología, Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones).

La neutropenia y la trombocitopenia tendieron a ocurrir con mayor frecuencia durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Infección

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

Entre un 55,0 % y un 80,2 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron infección (entre el 24,0 % y el 30,9 % fueron de grado 3 o 4). Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior. Entre un 2,7 % y un 4,0 % de los pacientes experimentaron mortales (grado 5). Las infecciones conllevaron la suspensión de pomalidomida en el 2,0-2,9 % de los pacientes.

Eventos tromboembólicos

La profilaxis con ácido acetilsalicílico (y otros anticoagulantes en pacientes de alto riesgo) fue obligatoria para todos los pacientes participantes en los estudios clínicos. Se recomienda terapia anticoagulante (a no ser que esté contraindicada) (ver sección Advertencias y Precauciones).

Entre un 3,3 % y un 11,5 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron tromboembolismo venoso (TEV) (entre el 1,3 % y el 5,4 % fue de grado 3 o 4). El TEV se notificó como grave en el 1,7-4,3 % de los pacientes, no se notificó ninguna reacción adversa mortal, y se asoció con la suspensión de pomalidomida hasta en un 1,8 % de los pacientes.

Neuropatía periférica

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 . El 12,3 % de los pacientes experimentaron neuropatía periférica (un 1,0 % de grado 3 o 4). Ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en un 0,3 % de los pacientes (ver sección Advertencias y Precauciones).

Hemorragia

Se han notificado trastornos hemorrágicos con pomalidomida, especialmente en pacientes con factores de riesgo tales como medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de hemorragia. Los eventos hemorrágicos incluyen epistaxis, hemorragia intracraneal y hemorragia gastrointestinal.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, incluidas SSJ, NET y síndrome de DRESS, con el uso de pomalidomida. Los pacientes con antecedentes de erupción grave asociada a lenalidomida o talidomida no deben recibir pomalidomida (ver sección Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

Las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos (de 4 a 18 años) con tumores encefálicos recidivantes o progresivos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de pomalidomida en pacientes adultos (ver sección Farmacodinamia).

Notificación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para más información acerca del programa de prevención de embarazo comuníquese con safety_colombia@bms.com

Si se produce un embarazo durante el tratamiento debe suspender de inmediato el tratamiento con POMALYST.

Toda sospecha de exposición durante el embarazo a POMALYST debe ser informado al departamento de información médica de Bristol Myers Squibb correo electrónico: infomedicalatam@bms.com. línea telefónica gratuita: 01800-51-81061

Nuevas interacciones:

Efecto de Pomalyst sobre otros medicamentos

No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente relevantes debido a la inhibición o inducción de la isoenzima P450, o inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados (Ver sección Advertencias y Precauciones -Teratogenicidad).

Efecto de otros medicamentos sobre Pomalyst

Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5. También es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de pomalidomida con ketoconazol, inhibidor potente del CYP3A4/5 y de la Gp-P, o con el inductor potente del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante a la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición a pomalidomida en un 107 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 91 % al 124 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. En un segundo estudio realizado para evaluar la contribución a los cambios del metabolismo de un inhibidor del CYP1A2 solo, la administración conjunta de fluvoxamina sola con pomalidomida aumentó la exposición media a pomalidomida en un 125 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 98 % al 157 %] frente a pomalidomida administrada en monoterapia. Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %.

Dexametasona

La administración concomitante de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con dexametasona de 20 mg a 40 mg (un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A) en pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida frente a pomalidomida administrada sola.

Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALYST, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Septiembre 2023 y la información para prescribir, allegado mediante Radicado 20251155192 anexo 11.

3.4.1.2 POMALYST® 3 mg

Expediente : 20113545
Radicado : 20231136281 / 20231272786 / 20251156056
Fecha : 11/06/2025
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene pomalidomida 3,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025003070 emitido mediante Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.3, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20251156056
- IPP Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20251156056

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231136281 / 20231272786 / 20251156056 se presenta respuesta al Auto No. 2025003070 emitido con base en concepto del Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.3. para pomalidomida cápsula dura 3 mg (Pomalyst®), en la que se recomendaron diversos requerimientos de calidad y se conceptuó que *“la Sala considera que los resultados no muestran un beneficio sustancial en el mejoramiento de la sobrevida global, mientras que los resultados de seguridad indican mayores incidentes de eventos adversos en el brazo PVd, sin que se presenten datos de calidad de vida. La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional, incluyendo análisis de calidad de vida, que permita despejar las dudas sobre el balance beneficio-riesgo en la indicación solicitada”*.

En la respuesta al Auto, el interesado reconoce que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global y que esto puede ser "esté asociada a muchos factores, incluyendo el uso de terapias posteriores. "

Presenta resultados de los análisis de calidad de vida que "... indican que no hay una diferencia significativa en entre ambos grupos de tratamiento y, en consecuencia, la inclusión de pomalidomida al tratamiento con bortezomib y bajas dosis de dexametasona no compromete la calidad de vida de los pacientes ni incrementa las hospitalizaciones".

La Sala considera que los datos finales del estudio OPTIMISMM no despejan la incertidumbre sobre el balance beneficio riesgo de adicionar pomalidomida a bortezomib/dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo incluido lenalidomida; pues si bien, se observa efecto en PFS, DOR y otras variables indirectas, los resultados finales no evidencian efecto en SG ni calidad de vida y se mantiene el incremento de RAM, por tanto, recomienda negar la nueva la indicación y la posología correspondiente solicitadas: *"Pomalyst en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida"*.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información:

Indicaciones:

Pomalyst en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección Advertencias y precauciones).

Posología

Pomalidomida en combinación con dexametasona

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Pomalyst una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de cada ciclo de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

El tratamiento de pomalidomida en combinación con dexametasona se debe administrar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Interrupción o modificación de la dosis de pomalidomida

Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 50 \times 10^9/L$.

Las instrucciones para la interrupción o reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con pomalidomida se indican en la Tabla 3 y los niveles de dosis se definen en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 3. Instrucciones para la modificación de la dosis de pomalidomida[∞]

Toxicidad	Modificación de la dosis
<u>Neutropenia*</u> RAN** < $0,5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38,5^\circ C$ y RAN < $1 \times 10^9/L$) RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/L$ Con cada disminución posterior a < $0,5 \times 10^9/L$ RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<u>Trombocitopenia</u> Recuento de plaquetas < $25 \times 10^9/L$ Recuento de plaquetas vuelve a $\geq 50 \times 10^9/L$ Con cada disminución posterior a < $25 \times 10^9/L$ Recuento de plaquetas vuelve a $\geq 50 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<u>Exantema</u> Exantema = grado 2-3 Exantema = grado 4 o formación de ampollas (incluyendo angioedema, reacción anafiláctica, erupción ampollosa o exfoliativa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [síndrome de DRESS])	Considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con pomalidomida. Suspender definitivamente el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).
<u>Otros</u> Otras reacciones adversas relacionadas con pomalidomida $\geq$ grado 3	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Reanudar el tratamiento a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior en el siguiente ciclo (la reacción adversa debe desaparecer o mejorar a grado ≤ 2 antes de reanudar el tratamiento).

∞ Las instrucciones para la modificación de la dosis de esta tabla son aplicables a pomalidomida en combinación con dexametasona.

*En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento.

RAN – Recuento absoluto de neutrófilos; *CBC- Hemograma completo 5

Tabla 4. Reducción de la dosis de pomalidomida[∞]

Nivel de dosis	Dosis oral de pomalidomida
Dosis inicial	4 mg
Nivel de dosis -1	3 mg
Nivel de dosis -2	2 mg
Nivel de dosis -3	1 mg

[∞]La reducción de la dosis de esta tabla es aplicable a pomalidomida en combinación con dexametasona.

Si la reacción adversa ocurre tras disminuciones de la dosis a 1 mg, entonces debe suspenderse el tratamiento con este medicamento.

Inhibidores potentes del CYP1A2

Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 % (ver las secciones Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacocinéticas).

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

Las instrucciones sobre la modificación de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 5. Las instrucciones sobre la reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 6 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) en vigor.

Tabla 5. Instrucciones para la modificación de la dosis de dexametasona

Toxicidad	Modificación de la dosis
Dispepsia = grado 1-2	Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos H2 o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten.
Dispepsia $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir antihistamínicos H2 o equivalentes y reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Edema $\geq$ grado 3	Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.
Confusión o cambios en el estado de ánimo $\geq$ grado 2	Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Debilidad muscular $\geq$ grado 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea $\leq$ grado 1. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Hiperglucemia $\geq$ grado 3	Reducir la dosis en un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento del paciente.
Otras reacciones adversas relacionadas con dexametasona $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que las reacciones adversas sean de grado $\leq$ 2. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

Si la recuperación de las toxicidades tarda más de 14 días, la dosis de dexametasona se reanudará a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

Tabla 6. Reducción de la dosis de dexametasona

Nivel de dosis	≤ 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días	> 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días
Dosis inicial	40 mg	20 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	12 mg
Nivel de dosis -2	10 mg	8 mg

La dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 10 mg si es ≤ 75 años u 8 mg si es > 75 años.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Pomalidomida en combinación con dexametasona

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

En pacientes de > 75 años, la dosis inicial de dexametasona es de:

- 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total > 1,5 x LSN (límite superior de la normalidad) se excluyeron de los estudios clínicos. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh.

Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida en los pacientes con insuficiencia renal. Los días de hemodiálisis, los pacientes deben tomar la dosis de pomalidomida después de la hemodiálisis.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de pomalidomida en niños de 0 a 17 años para la indicación de mieloma múltiple.

Fuera de sus indicaciones autorizadas, pomalidomida se ha estudiado en niños de 4 a 18 años con tumores encefálicos recidivantes o progresivos, sin embargo, los resultados de los estudios no permitieron concluir que los beneficios compensen los riesgos de ese uso.

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones Reacciones Adversas, Farmacodinamia y Propiedades Farmacocinéticas.

Forma de administración

Vía oral.

Pomalyst debe tomarse a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) Este medicamento debe tomarse entero, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis de pomalidomida un día, debe entonces tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual. Los pacientes no deben ajustar la dosis para compensar una dosis olvidada en días anteriores.

Se recomienda presionar sólo un extremo de la cápsula para sacarla del blíster, reduciendo de ese modo el riesgo de que se deforme o se rompa.

Nuevas contraindicaciones:

- Embarazo.
- Mujeres con potencial reproductivo, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (Ver secciones Advertencias y Precauciones; Fertilidad, Embarazo y Lactancia).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con Pomalyst, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Nuevas precauciones y advertencias:

Teratogenicidad

Pomalidomida no debe tomarse durante el embarazo ya que es esperable un efecto teratogénico. Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (Ver sección Datos preclínicos de seguridad).

Todas las pacientes deben cumplir las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene potencial reproductivo

Criterios para mujeres que no tienen potencial reproductivo

Se considera que una mujer que sea paciente o bien pareja de un paciente varón no tiene potencial reproductivo si cumple como mínimo con uno de los siguientes criterios:

- Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año*.

- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesis uterina.

***La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta el potencial reproductivo.**

Asesoramiento

En mujeres con potencial reproductivo, pomalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y durante, al menos 4 semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con potencial reproductivo tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar a utilizar métodos anticonceptivos desde al menos 4 semanas antes que se le prescriba pomalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia y acepta hacérselas cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de pomalidomida.

El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con potencial reproductivo:

- La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
- La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

En el caso de pacientes varones que toman pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia hepática, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con potencial reproductivo.
- Comprende la necesidad del uso de preservativos de látex o sintético si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con potencial reproductivo, durante todo el tratamiento durante la interrupción de la administración, y hasta las 4 semanas

posteriores a finalizar/discontinuar del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos de látex o sintético si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con potencial reproductivo ya que la pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.

- Comprende que si su pareja queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida, durante las interrupciones del tratamiento, o durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente o al uso de dos (2) métodos anticonceptivos eficaces simultáneamente: una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales, implantes) o vasectomía de la pareja y 1 método anticonceptivo eficaz adicional: preservativo de látex o sintético, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, y continuar durante el tratamiento, durante las interrupciones del tratamiento y hasta al menos 4 semanas después de discontinuar el tratamiento con pomalidomida. La anticoncepción segura está indicada incluso cuando ha habido un historial de infertilidad, a menos que sea consecuencia de una histerectomía. Si la paciente no utiliza dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, debe ser derivada a un profesional de la Salud debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que toman pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver también sección Interacciones Medicamentosas). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver sección Interacciones Medicamentosas).

Los dispositivos intrauterinos y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

La colocación de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no está recomendada, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia grave o trombocitopenia grave.

Pruebas de embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml y realizarse dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia y bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con potencial reproductivo que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Pomalidomida se debe dispensar a las mujeres con potencial reproductivo en un plazo de siete días tras la prescripción.

Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia, siempre que la paciente haya estado usando dos (2) métodos anticonceptivos eficaces durante 4 semanas antes de iniciar el tratamiento. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con pomalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento

Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones del tratamiento, las pruebas de embarazo para mujeres con potencial reproductivo deben realizarse cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares bajo supervisión médica, y realizar otra al menos 4 semanas después de la finalización del tratamiento. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia.

Se deben realizar pruebas de embarazo y asesoramiento si una paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su sangrado menstrual. El tratamiento con POMALYST debe suspenderse durante esta evaluación.

Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre, durante el tratamiento (incluido durante las interrupciones de tratamiento) ni durante 4 semanas después de la discontinuación del tratamiento con pomalidomida.

Los pacientes masculinos no deben donar semen o esperma durante el tratamiento (incluido durante las interrupciones del tratamiento) ni durante 4 semanas después de la finalización/discontinuación del tratamiento con pomalidomida.

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico prescriptor debe informar a los pacientes, varones y mujeres, acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo, así como proporcionar a los pacientes el material educativo del paciente apropiado y el formulario de acuerdo Paciente-Médico. Las prescripciones deben tener una cantidad máxima de tratamiento para 4 semanas.

Eventos hematológicos

La reacción adversa hematológica de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado (ver sección Reacciones Adversas). Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis (ver sección Posología, Dosificación y Administración). Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.

Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con pomalidomida combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo.

Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos, así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con neuropatía periférica en curso de Grado ≥ 2 . Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se han notificado acontecimientos de insuficiencia cardíaca, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y fibrilación auricular (ver sección Reacciones Adversas), especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo cardíacos. Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida, incluido el control periódico para detectar la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias, como cáncer de piel no melanoma, en pacientes en tratamiento con pomalidomida (ver sección Reacciones Adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica (ver sección Reacciones Adversas) y reacciones dermatológicas graves incluyendo SJS, TEN y DRESS con el uso de pomalidomida. Los médicos deben informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de estas reacciones y se les debe pedir que busquen atención médica inmediatamente si desarrollan estos síntomas. Se debe interrumpir el tratamiento con pomalidomida en el caso de erupción exfoliativa o ampollosa, o si se sospecha SJS, TEN o DRESS, y no se debe reanudar después de la interrupción de estas reacciones. Se

excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida. Se debe considerar la interrupción o suspensión de pomalidomida si se presenta exantema de Grado 2 o 3. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con pomalidomida si se presenta angioedema y reacción anafiláctica.

Mareo y confusión

Se han notificado mareo y estados de confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han observado EPI y acontecimientos asociados que incluyen casos de neumonitis con pomalidomida. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de los pacientes que presenten un inicio repentino o empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Se debe interrumpir la administración de pomalidomida durante la investigación de estos síntomas y, si se confirma la EPI, debe iniciarse un tratamiento adecuado. Únicamente se debe reanudar pomalidomida después de una evaluación exhaustiva de los beneficios y los riesgos.

Trastornos hepáticos

Se han observado concentraciones notablemente elevadas de alanina aminotransferasa y bilirrubina en los pacientes tratados con pomalidomida (ver sección Reacciones Adversas). Se han notificado también casos de hepatitis que provocaron la suspensión de pomalidomida. Se recomienda controlar periódicamente la función hepática durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

Infecciones

Se han notificado rara vez casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con pomalidomida combinado con dexametasona que habían sido previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos han evolucionado a fallo hepático agudo, dando lugar a la suspensión de pomalidomida. Se debe determinar el estado del virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con pomalidomida. Se recomienda que los pacientes que den un resultado positivo en la prueba de infección por VHB se pongan en contacto con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución cuando se administre pomalidomida en combinación con dexametasona en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes anti-Bc positivos, pero con HBsAg negativos. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante todo el tratamiento.

Aumento de la mortalidad en pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega Pembrolizumab al tratamiento con análogos de la talidomida y dexametasona.

En dos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de pembrolizumab al análogo de la talidomida y dexametasona, uso para el cual los bloqueadores de anticuerpos PD-1 o PD-L1 no están indicados, resultó en aumento de la mortalidad. El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple con anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1 en combinación con análogos de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de estudios clínicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, algunos de ellos mortales, con pomalidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después del comienzo del tratamiento con pomalidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían dexametasona concomitante o que habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben vigilar a los pacientes a intervalos regulares y tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial en los pacientes con síntomas neurológicos nuevos o que hayan empeorado y con signos o síntomas cognitivos o conductuales. También se debe aconsejar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el propio paciente no sea consciente.

La evaluación de la LMP debe basarse en una exploración neurológica, una resonancia magnética del cerebro y un análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Un resultado negativo en la PCR del VJC no descarta la LMP. Puede estar justificado continuar con el seguimiento y la evaluación si no es posible establecer un diagnóstico alternativo.

Si se sospecha la existencia de una LMP, se debe interrumpir el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si se confirma la LMP, se debe suspender definitivamente la administración de pomalidomida.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, es decir, está esencialmente “exento de sodio”.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALYST, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pomalyst sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres con potencial reproductivo / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar dos (2) métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos de látex o sintético durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 4 semanas después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene potencial reproductivo (Ver secciones Contraindicaciones; Advertencias y Precauciones).

Embarazo

Se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos. Pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres con potencial reproductivo, a menos que se cumplan todas las condiciones para la prevención del embarazo (Ver secciones Contraindicaciones; Advertencias y Precauciones).

Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas preñadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal (Ver Sección Datos preclínicos de seguridad).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

La administración crónica de pomalidomida en ratas en dosis de 50, 250 y 1000 mg/kg/día durante 6 meses fue bien tolerada. No se detectó ningún efecto adverso hasta los 1000 mg/kg/día (una tasa de exposición 175 veces más elevada que la dosis clínica de 4 mg).

Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos

estuvieron relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular. En el estudio de 9 meses en monos con dosis de 0,05, 0,1 y 1 mg/kg/día se observó morbilidad y eutanasia temprana de 6 animales a dosis de 1 mg/kg/día que fueron atribuidas a los efectos inmunosupresores (infección por estafilococos, reducción de los linfocitos en sangre periférica, inflamación crónica del intestino grueso, reducción histológica de los linfocitos e hipocelularidad de la médula ósea) a exposiciones elevadas de pomalidomida (15 veces la tasa de exposición comparada con una dosis clínica de 4 mg). Dichos efectos inmunosupresores provocaron la eutanasia temprana de 4 monos debido a su mal estado de salud (heces líquidas, inapetencia, ingesta de alimentos reducida y pérdida de peso); la evaluación histopatológica de estos animales demostró inflamación crónica del intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de éstos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con la leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día.

El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad/carcinogenicidad

Pomalidomida no resultó mutagénica en los ensayos de mutaciones bacterianas y de los mamíferos, y no indujo aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica en humanos, así como tampoco a la formación de micronúcleos en eritrocitos policromáticos en la médula ósea de ratas a las que les fueron administradas dosis de hasta 2000 mg/kg/día. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y 1000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la cantidad media de embriones viables y un aumento en la pérdida post-implantación con todos los niveles de dosis. Por consiguiente, el NOAEL en estos eventos observados fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 39960 ng·h/mL (nanogramo por hora/mililitros) para la dosis más baja evaluada y una tasa de exposición 99 veces relativa a la dosis clínica de 4 mg). Cuando los machos tratados en este estudio fueron apareados con hembras no tratadas, todos los parámetros uterinos fueron comparables a los controles. Según estos resultados, los efectos observados fueron atribuidos al tratamiento de las hembras.

Desarrollo embriofetal

Pomalidomida resultó ser teratogénica en ratas y conejos cuando se administró durante el periodo de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario de la rata, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroidea, así como la fusión y la desalineación de los elementos vertebrales torácicos y lumbares (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 250 y 1000 mg/kg/día).

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 34340 ng·h/mL en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250 mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embrionario. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida post-implantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades (extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de <10 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 418 ng·h/mL en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) y trombocitopenia (27 %); trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga (28,3 %), pirexia (21 %) y edema periférico (13 %); e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía (10,7 %). Las reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica fueron notificadas en el 12,3 % de los pacientes y las reacciones adversas de embolismo o tromboembolismo venoso fueron notificadas en el 3,3 % de los pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia

(41,7%), anemia (27%) y trombocitopenia (20,7%); infecciones e infestaciones, incluyendo neumonía (9%); y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga (4,7%), pirexia (3 %) y edema periférico (1,3%). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía (9,3 %). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril (4,0%), neutropenia (2,0%), trombocitopenia (1,7%) y reacciones adversas de TEV (1,7%).

Se observó que las reacciones adversas tendían a ocurrir con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Tabla de reacciones adversas

Pomalidomida en combinación con dexametasona

En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-003, 302 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario fueron expuestos a 4 mg de pomalidomida administrados una vez al día durante 21 días de cada ciclo de 28 días en combinación con una dosis semanal baja de dexametasona.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona se incluyen a continuación en la Tabla 7, según el sistema de clasificación por órganos y la frecuencia (SOC por sus siglas en inglés) para todas las reacciones adversas (RAM) y para las reacciones adversas de grado 3 o 4.

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC (por sus siglas en inglés) y de frecuencia. Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 7. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en el estudio clínico MM-003 en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona.

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3–4 /Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas incluidas las infecciones oportunistas) <u>Frecuentes</u> Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Herpes zóster	<u>Frecuentes</u> Sepsis neutropénica Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas incluidas las infecciones oportunistas) Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior <u>Poco frecuentes</u> Bronquitis Herpes zóster
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia Trombocitopenia Anemia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril Leucopenia
Trastornos del Metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Hipopotasemia Hiponatremia	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia Hiponatremia <u>Poco frecuentes</u> Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Estado de confusión	<u>Frecuentes</u> Estado de confusión

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3-4 /Frecuencia
Trastornos del Sistema Nervioso	<u>Frecuentes</u> Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor	<u>Frecuentes</u> Disminución del nivel de conciencia <u>Poco frecuentes</u> Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Vértigo	<u>Frecuentes</u> Vértigo
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda	<u>Poco Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea Tos <u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar	<u>Frecuentes</u> Disnea <u>Poco frecuentes</u> Embolia pulmonar Tos
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea Náuseas Estreñimiento <u>Frecuentes</u> Vómitos Hemorragia gastrointestinal	<u>Frecuentes</u> Diarrea Vómitos Estreñimiento <u>Poco frecuentes</u> Náuseas Hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	<u>Poco frecuentes</u> Hiperbilirrubinemia	<u>Poco frecuentes</u> Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u> Erupción Prurito	<u>Frecuentes</u> Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Dolor óseo Espasmos musculares	<u>Frecuentes</u> Dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal Retención urinaria	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal <u>Poco frecuentes</u> Retención urinaria

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3–4 /Frecuencia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuentes</u> Dolor pélvico	<u>Frecuentes</u> Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga Pirexia Edema periférico	<u>Frecuentes</u> Fatiga Pirexia Edema periférico
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa	<u>Frecuentes</u> Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa

Tabla de reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores identificadas a partir de los estudios clínicos pivotaes, la siguiente Tabla 8 deriva de los datos reunidos a partir de la supervisión poscomercialización.

Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 8. RAM notificadas en pacientes tratados con pomalidomida durante el uso poscomercialización.

Sistema de Clasificación de órgano / Término Preferido	Todas las RAM /Frecuencia	RAM de Grado 3–4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida</u> Reactivación de la Hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida</u> Reactivación de la Hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuentes</u> Pancitopenia	<u>Frecuentes</u> Pancitopenia

Sistema de Clasificación de órgano / Término Preferido	Todas las RAM /Frecuencia	RAM de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Frecuentes</u> Angioedema Urticaria <u>Frecuencia no conocida</u> Reacción anafiláctica Rechazo del trasplante de órganos sólidos	<u>Poco frecuentes</u> Angioedema Urticaria <u>Frecuencia no conocida</u> Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	<u>Poco frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Frecuentes</u> Hiperuricemia <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de lisis tumoral	<u>Frecuentes</u> Hiperuricemia <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del Sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Hemorragia Intracraneal <u>Poco frecuentes</u> Accidente Cerebrovascular	 <u>Poco frecuentes</u> Accidente Cerebrovascular Hemorragia Intracraneal
Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular Infarto de miocardio	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular <u>Poco frecuentes</u> Infarto de miocardio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes</u> Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial	<u>Poco frecuentes</u> Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos hepatobiliares	<u>Poco frecuentes</u> Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	<u>Frecuencia no conocida</u> Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson	<u>Frecuencia no conocida</u> Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Aumento del ácido úrico en sangre	<u>Poco frecuentes</u> Aumento del ácido úrico en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (ver las secciones Fertilidad embarazo y Lactancia y Datos preclínicos de seguridad). Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres humanos (ver sección Advertencias y Precauciones: Teratogenicidad).

Neutropenia y trombocitopenia

Hasta un 46,8 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron neutropenia (41,7 % de grado 3 o 4). La neutropenia no tuvo como consecuencia la suspensión del tratamiento en ninguno de los pacientes y fue grave en una minoría.

Se notificó neutropenia febril (NF) en el 3,2-6,7 % de los pacientes y fue grave en el 1,8- 4,0 % de los pacientes (ver las secciones Posología, Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones).

Entre un 27,0 % y un 36,7 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron trombocitopenia. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en el 20,7-27,3 % de los pacientes, conllevó la suspensión de pomalidomida en un 0,7 % de los pacientes y fue grave en el 0,4-1,7 % de los pacientes (ver las secciones Posología, Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones).

La neutropenia y la trombocitopenia tendieron a ocurrir con mayor frecuencia durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Infección

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

Entre un 55,0 % y un 80,2 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron infección (entre el 24,0 % y el 30,9 % fueron de grado 3 o 4). Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior. Entre un 2,7 % y un 4,0 % de los pacientes experimentaron mortales (grado 5). Las infecciones conllevaron la suspensión de pomalidomida en el 2,0-2,9 % de los pacientes.

Eventos tromboembólicos

La profilaxis con ácido acetilsalicílico (y otros anticoagulantes en pacientes de alto riesgo) fue obligatoria para todos los pacientes participantes en los estudios clínicos. Se recomienda terapia anticoagulante (a no ser que esté contraindicada) (ver sección Advertencias y Precauciones).

Entre un 3,3 % y un 11,5 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron tromboembolismo venoso (TEV) (entre el 1,3 % y el 5,4 % fue de grado 3 o 4). El TEV se notificó como grave en el 1,7-4,3 % de los pacientes, no se notificó ninguna reacción adversa mortal, y se asoció con la suspensión de pomalidomida hasta en un 1,8 % de los pacientes.

Neuropatía periférica

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 . El 12,3 % de los pacientes experimentaron neuropatía periférica (un 1,0 % de grado 3 o 4). Ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en un 0,3 % de los pacientes (ver sección Advertencias y Precauciones).

Hemorragia

Se han notificado trastornos hemorrágicos con pomalidomida, especialmente en pacientes con factores de riesgo tales como medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de hemorragia. Los eventos hemorrágicos incluyen epistaxis, hemorragia intracraneal y hemorragia gastrointestinal.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, incluidas SSJ, NET y síndrome de DRESS, con el uso de pomalidomida. Los pacientes con antecedentes de erupción grave asociada a lenalidomida o talidomida no deben recibir pomalidomida (ver sección Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

Las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos (de 4 a 18 años) con tumores encefálicos recidivantes o progresivos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de pomalidomida en pacientes adultos (ver sección Farmacodinamia).

Notificación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para más información acerca del programa de prevención de embarazo comuníquese con safety_colombia@bms.com

Si se produce un embarazo durante el tratamiento debe suspender de inmediato el tratamiento con POMALYST.

Toda sospecha de exposición durante el embarazo a POMALYST debe ser informado al departamento de información médica de Bristol Myers Squibb correo electrónico: infomedicalatam@bms.com. línea telefónica gratuita: 01800-51-81061

Nuevas interacciones:

Efecto de Pomalyst sobre otros medicamentos

No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente relevantes debido a la inhibición o inducción de la isoenzima P450, o inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados (Ver sección Advertencias y Precauciones -Teratogenicidad).

Efecto de otros medicamentos sobre Pomalyst

Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5. También es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de pomalidomida con ketoconazol, inhibidor potente del CYP3A4/5 y de la Gp-P, o con el inductor potente del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante a la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición a pomalidomida en un 107 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 91 % al 124 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. En un segundo estudio realizado para evaluar la contribución a los cambios del metabolismo de un inhibidor del CYP1A2 solo, la administración conjunta de fluvoxamina sola con pomalidomida aumentó la exposición media a pomalidomida en un 125 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 98 % al 157 %] frente a pomalidomida administrada en monoterapia. Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %.

Dexametasona

La administración concomitante de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con dexametasona de 20 mg a 40 mg (un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A) en pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida frente a pomalidomida administrada sola.

Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALYST, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Septiembre 2023 y la información para prescribir, allegado mediante Radicado 20251156056 anexo 11.

3.4.1.3 POMALYST® 2 mg

Expediente : 20113542
Radicado : 20231136277 / 20231272773 / 20251156065
Fecha : 11/06/2025
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene pomalidomida 2,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025003072 emitido mediante Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20251156065
- IPP Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20251156065

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231136277 / 20231272773 / 20251156065 se presenta respuesta al Auto No. 2025003072 emitido con base en concepto del Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.2. para pomalidomida cápsula dura 2 mg (Pomalyst®), en la que se recomendaron diversos requerimientos de calidad y se conceptuó que *“la Sala considera que los resultados no muestran un beneficio sustancial en el mejoramiento de la sobrevida global, mientras que los resultados de seguridad indican mayores incidentes de eventos adversos en el brazo PVd, sin que se presenten datos de calidad de vida. La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional, incluyendo análisis de calidad*

55

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de vida, que permita despejar las dudas sobre el balance beneficio-riesgo en la indicación solicitada”.

En la respuesta al Auto, el interesado reconoce que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global y que esto puede ser "esté asociada a muchos factores, incluyendo el uso de terapias posteriores. "

Presenta resultados de los análisis de calidad de vida que "... indican que no hay una diferencia significativa en entre ambos grupos de tratamiento y, en consecuencia, la inclusión de pomalidomida al tratamiento con bortezomib y bajas dosis de dexametasona no compromete la calidad de vida de los pacientes ni incrementa las hospitalizaciones".

La Sala considera que los datos finales del estudio OPTIMISMM no despejan la incertidumbre sobre el balance beneficio riesgo de adicionar pomalidomida a bortezomib/dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo incluido lenalidomida; pues si bien, se observa efecto en PFS, DOR y otras variables indirectas, los resultados finales no evidencian efecto en SG ni calidad de vida y se mantiene el incremento de RAM, por tanto, recomienda negar la nueva la indicación y la posología correspondiente solicitadas: *"Pomalyst en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida"*.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información:

Indicaciones:

Pomalyst en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección Advertencias y precauciones).

Posología

Pomalidomida en combinación con dexametasona

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Pomalyst una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de cada ciclo de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

El tratamiento de pomalidomida en combinación con dexametasona se debe administrar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Interrupción o modificación de la dosis de pomalidomida

Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 50 \times 10^9/L$.

Las instrucciones para la interrupción o reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con pomalidomida se indican en la Tabla 3 y los niveles de dosis se definen en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 3. Instrucciones para la modificación de la dosis de pomalidomida[∞]

Toxicidad	Modificación de la dosis
<u>Neutropenia*</u> RAN** < 0,5 x 10 ⁹ /L o neutropenia febril (fiebre ≥ 38,5 °C y RAN < 1 x 10 ⁹ /L) RAN vuelve a ≥ 1 x 10 ⁹ /L Con cada disminución posterior a < 0,5 x 10 ⁹ /L RAN vuelve a ≥ 1 x 10 ⁹ /L	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<u>Trombocitopenia</u> Recuento de plaquetas < 25 x 10 ⁹ /L Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10 ⁹ /L Con cada disminución posterior a < 25 x 10 ⁹ /L Recuento de plaquetas vuelve a ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<u>Exantema</u> Exantema = grado 2-3 Exantema = grado 4 o formación de ampollas (incluyendo angioedema, reacción anafiláctica, erupción ampollosa o exfoliativa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [síndrome de DRESS])	Considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con pomalidomida. Suspender definitivamente el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).
<u>Otros</u> Otras reacciones adversas relacionadas con pomalidomida ≥ grado 3	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Reanudar el tratamiento a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior en el siguiente ciclo (la reacción adversa debe desaparecer o mejorar a grado ≤ 2 antes de reanudar el tratamiento).

∞ Las instrucciones para la modificación de la dosis de esta tabla son aplicables a pomalidomida en combinación con dexametasona.

*En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento.

RAN – Recuento absoluto de neutrófilos; *CBC- Hemograma completo 5

Tabla 4. Reducción de la dosis de pomalidomida[∞]

Nivel de dosis	Dosis oral de pomalidomida
Dosis inicial	4 mg
Nivel de dosis -1	3 mg
Nivel de dosis -2	2 mg
Nivel de dosis -3	1 mg

[∞]La reducción de la dosis de esta tabla es aplicable a pomalidomida en combinación con dexametasona.

Si la reacción adversa ocurre tras disminuciones de la dosis a 1 mg, entonces debe suspenderse el tratamiento con este medicamento.

Inhibidores potentes del CYP1A2

Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 % (ver las secciones Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacocinéticas).

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

Las instrucciones sobre la modificación de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 5. Las instrucciones sobre la reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 6 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) en vigor.

Tabla 5. Instrucciones para la modificación de la dosis de dexametasona

Toxicidad	Modificación de la dosis
Dispepsia = grado 1-2	Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos H2 o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten.
Dispepsia $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir antihistamínicos H2 o equivalentes y reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Edema $\geq$ grado 3	Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.
Confusión o cambios en el estado de ánimo $\geq$ grado 2	Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Debilidad muscular $\geq$ grado 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea $\leq$ grado 1. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Hiperglucemia $\geq$ grado 3	Reducir la dosis en un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento del paciente.
Otras reacciones adversas relacionadas con dexametasona $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que las reacciones adversas sean de grado $\leq$ 2. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

Si la recuperación de las toxicidades tarda más de 14 días, la dosis de dexametasona se reanudará a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

Tabla 6. Reducción de la dosis de dexametasona

Nivel de dosis	≤ 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días	> 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días
Dosis inicial	40 mg	20 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	12 mg
Nivel de dosis -2	10 mg	8 mg

La dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 10 mg si es ≤ 75 años u 8 mg si es > 75 años.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Pomalidomida en combinación con dexametasona

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

En pacientes de > 75 años, la dosis inicial de dexametasona es de:

- 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total > 1,5 x LSN (límite superior de la normalidad) se excluyeron de los estudios clínicos. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh.

Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida en los pacientes con insuficiencia renal. Los días de hemodiálisis, los pacientes deben tomar la dosis de pomalidomida después de la hemodiálisis.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de pomalidomida en niños de 0 a 17 años para la indicación de mieloma múltiple.

Fuera de sus indicaciones autorizadas, pomalidomida se ha estudiado en niños de 4 a 18 años con tumores encefálicos recidivantes o progresivos, sin embargo, los resultados de los estudios no permitieron concluir que los beneficios compensen los riesgos de ese uso.

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones Reacciones Adversas, Farmacodinamia y Propiedades Farmacocinéticas.

Forma de administración

Vía oral.

Pomalyst debe tomarse a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) Este medicamento debe tomarse entero, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis de pomalidomida un día, debe entonces tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual. Los pacientes no deben ajustar la dosis para compensar una dosis olvidada en días anteriores.

Se recomienda presionar sólo un extremo de la cápsula para sacarla del blíster, reduciendo de ese modo el riesgo de que se deforme o se rompa.

Nuevas contraindicaciones:

- Embarazo.
- Mujeres con potencial reproductivo, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (Ver secciones Advertencias y Precauciones; Fertilidad, Embarazo y Lactancia).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con Pomalyst, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Nuevas precauciones y advertencias:

Teratogenicidad

Pomalidomida no debe tomarse durante el embarazo ya que es esperable un efecto teratogénico. Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (Ver sección Datos preclínicos de seguridad).

Todas las pacientes deben cumplir las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene potencial reproductivo

Criterios para mujeres que no tienen potencial reproductivo

Se considera que una mujer que sea paciente o bien pareja de un paciente varón no tiene potencial reproductivo si cumple como mínimo con uno de los siguientes criterios:

- Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año*.

- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesis uterina.

***La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta el potencial reproductivo.**

Asesoramiento

En mujeres con potencial reproductivo, pomalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y durante, al menos 4 semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con potencial reproductivo tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar a utilizar métodos anticonceptivos desde al menos 4 semanas antes que se le prescriba pomalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia y acepta hacérselas cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de pomalidomida.

El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con potencial reproductivo:

- La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
- La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

En el caso de pacientes varones que toman pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia hepática, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con potencial reproductivo.
- Comprende la necesidad del uso de preservativos de látex o sintético si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con potencial reproductivo, durante todo el tratamiento durante la interrupción de la administración, y hasta las 4 semanas

posteriores a finalizar/discontinuar del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos de látex o sintético si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con potencial reproductivo ya que la pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.

- Comprende que si su pareja queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida, durante las interrupciones del tratamiento, o durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente o al uso de dos (2) métodos anticonceptivos eficaces simultáneamente: una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales, implantes) o vasectomía de la pareja y 1 método anticonceptivo eficaz adicional: preservativo de látex o sintético, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, y continuar durante el tratamiento, durante las interrupciones del tratamiento y hasta al menos 4 semanas después de discontinuar el tratamiento con pomalidomida. La anticoncepción segura está indicada incluso cuando ha habido un historial de infertilidad, a menos que sea consecuencia de una histerectomía. Si la paciente no utiliza dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, debe ser derivada a un profesional de la Salud debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que toman pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver también sección Interacciones Medicamentosas). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver sección Interacciones Medicamentosas).

Los dispositivos intrauterinos y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

La colocación de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no está recomendada, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia grave o trombocitopenia grave.

Pruebas de embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml y realizarse dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia y bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con potencial reproductivo que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Pomalidomida se debe dispensar a las mujeres con potencial reproductivo en un plazo de siete días tras la prescripción.

Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia, siempre que la paciente haya estado usando dos (2) métodos anticonceptivos eficaces durante 4 semanas antes de iniciar el tratamiento. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con pomalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento

Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones del tratamiento, las pruebas de embarazo para mujeres con potencial reproductivo deben realizarse cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares bajo supervisión médica, y realizar otra al menos 4 semanas después de la finalización del tratamiento. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia.

Se deben realizar pruebas de embarazo y asesoramiento si una paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su sangrado menstrual. El tratamiento con POMALYST debe suspenderse durante esta evaluación.

Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre, durante el tratamiento (incluido durante las interrupciones de tratamiento) ni durante 4 semanas después de la discontinuación del tratamiento con pomalidomida.

Los pacientes masculinos no deben donar semen o esperma durante el tratamiento (incluido durante las interrupciones del tratamiento) ni durante 4 semanas después de la finalización/discontinuación del tratamiento con pomalidomida.

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico prescriptor debe informar a los pacientes, varones y mujeres, acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo, así como proporcionar a los pacientes el material educativo del paciente apropiado y el formulario de acuerdo Paciente-Médico. Las prescripciones deben tener una cantidad máxima de tratamiento para 4 semanas.

Eventos hematológicos

La reacción adversa hematológica de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado (ver sección Reacciones Adversas). Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis (ver sección Posología, Dosificación y Administración). Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.

Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con pomalidomida combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo.

Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos, así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con neuropatía periférica en curso de Grado ≥ 2 . Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se han notificado acontecimientos de insuficiencia cardíaca, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y fibrilación auricular (ver sección Reacciones Adversas), especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo cardíacos. Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida, incluido el control periódico para detectar la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias, como cáncer de piel no melanoma, en pacientes en tratamiento con pomalidomida (ver sección Reacciones Adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica (ver sección Reacciones Adversas) y reacciones dermatológicas graves incluyendo SJS, TEN y DRESS con el uso de pomalidomida. Los médicos deben informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de estas reacciones y se les debe pedir que busquen atención médica inmediatamente si desarrollan estos síntomas. Se debe interrumpir el tratamiento con pomalidomida en el caso de erupción exfoliativa o ampollosa, o si se sospecha SJS, TEN o DRESS, y no se debe reanudar después de la interrupción de estas reacciones. Se

excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida. Se debe considerar la interrupción o suspensión de pomalidomida si se presenta exantema de Grado 2 o 3. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con pomalidomida si se presenta angioedema y reacción anafiláctica.

Mareo y confusión

Se han notificado mareo y estados de confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han observado EPI y acontecimientos asociados que incluyen casos de neumonitis con pomalidomida. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de los pacientes que presenten un inicio repentino o empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Se debe interrumpir la administración de pomalidomida durante la investigación de estos síntomas y, si se confirma la EPI, debe iniciarse un tratamiento adecuado. Únicamente se debe reanudar pomalidomida después de una evaluación exhaustiva de los beneficios y los riesgos.

Trastornos hepáticos

Se han observado concentraciones notablemente elevadas de alanina aminotransferasa y bilirrubina en los pacientes tratados con pomalidomida (ver sección Reacciones Adversas). Se han notificado también casos de hepatitis que provocaron la suspensión de pomalidomida. Se recomienda controlar periódicamente la función hepática durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

Infecciones

Se han notificado rara vez casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con pomalidomida combinado con dexametasona que habían sido previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos han evolucionado a fallo hepático agudo, dando lugar a la suspensión de pomalidomida. Se debe determinar el estado del virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con pomalidomida. Se recomienda que los pacientes que den un resultado positivo en la prueba de infección por VHB se pongan en contacto con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución cuando se administre pomalidomida en combinación con dexametasona en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes anti-Bc positivos, pero con HBsAg negativos. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante todo el tratamiento.

Aumento de la mortalidad en pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega Pembrolizumab al tratamiento con análogos de la talidomida y dexametasona.

En dos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de pembrolizumab al análogo de la talidomida y dexametasona, uso para el cual los bloqueadores de anticuerpos PD-1 o PD-L1 no están indicados, resultó en aumento de la mortalidad. El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple con anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1 en combinación con análogos de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de estudios clínicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, algunos de ellos mortales, con pomalidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después del comienzo del tratamiento con pomalidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían dexametasona concomitante o que habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben vigilar a los pacientes a intervalos regulares y tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial en los pacientes con síntomas neurológicos nuevos o que hayan empeorado y con signos o síntomas cognitivos o conductuales. También se debe aconsejar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el propio paciente no sea consciente.

La evaluación de la LMP debe basarse en una exploración neurológica, una resonancia magnética del cerebro y un análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Un resultado negativo en la PCR del VJC no descarta la LMP. Puede estar justificado continuar con el seguimiento y la evaluación si no es posible establecer un diagnóstico alternativo.

Si se sospecha la existencia de una LMP, se debe interrumpir el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si se confirma la LMP, se debe suspender definitivamente la administración de pomalidomida.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, es decir, está esencialmente “exento de sodio”.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALYST, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pomalyst sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con potencial reproductivo / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar dos (2) métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos de látex o sintético durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 4 semanas después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene potencial reproductivo (Ver secciones Contraindicaciones; Advertencias y Precauciones).

Embarazo

Se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos. Pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres con potencial reproductivo, a menos que se cumplan todas las condiciones para la prevención del embarazo (Ver secciones Contraindicaciones; Advertencias y Precauciones).

Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas preñadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal (Ver Sección Datos preclínicos de seguridad).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

La administración crónica de pomalidomida en ratas en dosis de 50, 250 y 1000 mg/kg/día durante 6 meses fue bien tolerada. No se detectó ningún efecto adverso hasta los 1000 mg/kg/día (una tasa de exposición 175 veces más elevada que la dosis clínica de 4 mg).

Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos

de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos estuvieron relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular. En el estudio de 9 meses en monos con dosis de 0,05, 0,1 y 1 mg/kg/día se observó morbilidad y eutanasia temprana de 6 animales a dosis de 1 mg/kg/día que fueron atribuidas a los efectos inmunosupresores (infección por estafilococos, reducción de los linfocitos en sangre periférica, inflamación crónica del intestino grueso, reducción histológica de los linfocitos e hipocelularidad de la médula ósea) a exposiciones elevadas de pomalidomida (15 veces la tasa de exposición comparada con una dosis clínica de 4 mg). Dichos efectos inmunosupresores provocaron la eutanasia temprana de 4 monos debido a su mal estado de salud (heces líquidas, inapetencia, ingesta de alimentos reducida y pérdida de peso); la evaluación histopatológica de estos animales demostró inflamación crónica del intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de éstos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con la leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día.

El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad/carcinogenicidad

Pomalidomida no resultó mutagénica en los ensayos de mutaciones bacterianas y de los mamíferos, y no indujo aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica en humanos, así como tampoco a la formación de micronúcleos en eritrocitos policromáticos en la médula ósea de ratas a las que les fueron administradas dosis de hasta 2000 mg/kg/día. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y 1000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la cantidad media de embriones viables y un aumento en la pérdida post-implantación con todos los niveles de dosis. Por consiguiente, el NOAEL en estos eventos observados fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 39960 ng·h/mL (nanogramo por hora/mililitros) para la dosis más baja evaluada y una tasa de exposición 99 veces relativa a la dosis clínica de 4 mg). Cuando los machos tratados en este estudio fueron apareados con hembras no tratadas, todos los parámetros uterinos fueron comparables a los controles. Según estos resultados, los efectos observados fueron atribuidos al tratamiento de las hembras.

Desarrollo embriofetal

Pomalidomida resultó ser teratogénica en ratas y conejos cuando se administró durante el periodo de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario de la rata, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroidea, así como la fusión y la desalineación de los elementos vertebrales torácicos y lumbares (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 250 y 1000 mg/kg/día).

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 34340 ng·h/mL en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250 mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embrionario. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida post-implantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades (extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de <10 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 418 ng·h/mL en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) y trombocitopenia (27 %); trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga (28,3 %), pirexia (21 %) y edema periférico (13 %); e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía (10,7 %). Las reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica fueron notificadas en el 12,3 % de los pacientes y las reacciones adversas de embolismo o tromboembolismo venoso fueron notificadas en el 3,3 % de los pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia

(41,7%), anemia (27%) y trombocitopenia (20,7%); infecciones e infestaciones, incluyendo neumonía (9%); y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga (4,7%), pirexia (3 %) y edema periférico (1,3%). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía (9,3 %). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril (4,0%), neutropenia (2,0%), trombocitopenia (1,7%) y reacciones adversas de TEV (1,7%).

Se observó que las reacciones adversas tendían a ocurrir con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Tabla de reacciones adversas

Pomalidomida en combinación con dexametasona

En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-003, 302 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario fueron expuestos a 4 mg de pomalidomida administrados una vez al día durante 21 días de cada ciclo de 28 días en combinación con una dosis semanal baja de dexametasona.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona se incluyen a continuación en la Tabla 7, según el sistema de clasificación por órganos y la frecuencia (SOC por sus siglas en inglés) para todas las reacciones adversas (RAM) y para las reacciones adversas de grado 3 o 4.

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC (por sus siglas en inglés) y de frecuencia. Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 7. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en el estudio clínico MM-003 en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona.

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3–4 /Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas incluidas las infecciones oportunistas) <u>Frecuentes</u> Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Herpes zóster	<u>Frecuentes</u> Sepsis neutropénica Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas incluidas las infecciones oportunistas) Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior <u>Poco frecuentes</u> Bronquitis Herpes zóster
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia Trombocitopenia Anemia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril Leucopenia
Trastornos del Metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Hipopotasemia Hiponatremia	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia Hiponatremia <u>Poco frecuentes</u> Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Estado de confusión	<u>Frecuentes</u> Estado de confusión

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3-4 /Frecuencia
Trastornos del Sistema Nervioso	<u>Frecuentes</u> Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor	<u>Frecuentes</u> Disminución del nivel de conciencia <u>Poco frecuentes</u> Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Vértigo	<u>Frecuentes</u> Vértigo
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda	<u>Poco Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea Tos <u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar	<u>Frecuentes</u> Disnea <u>Poco frecuentes</u> Embolia pulmonar Tos
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea Náuseas Estreñimiento <u>Frecuentes</u> Vómitos Hemorragia gastrointestinal	<u>Frecuentes</u> Diarrea Vómitos Estreñimiento <u>Poco frecuentes</u> Náuseas Hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	<u>Poco frecuentes</u> Hiperbilirrubinemia	<u>Poco frecuentes</u> Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u> Erupción Prurito	<u>Frecuentes</u> Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Dolor óseo Espasmos musculares	<u>Frecuentes</u> Dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal Retención urinaria	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal <u>Poco frecuentes</u> Retención urinaria

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3–4 /Frecuencia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuentes</u> Dolor pélvico	<u>Frecuentes</u> Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga Pirexia Edema periférico	<u>Frecuentes</u> Fatiga Pirexia Edema periférico
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa	<u>Frecuentes</u> Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa

Tabla de reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores identificadas a partir de los estudios clínicos pivotaes, la siguiente Tabla 8 deriva de los datos reunidos a partir de la supervisión poscomercialización.

Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 8. RAM notificadas en pacientes tratados con pomalidomida durante el uso poscomercialización.

Sistema de Clasificación de órgano / Término Preferido	Todas las RAM /Frecuencia	RAM de Grado 3–4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida</u> Reactivación de la Hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida</u> Reactivación de la Hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuentes</u> Pancitopenia	<u>Frecuentes</u> Pancitopenia

Sistema de Clasificación de órgano / Término Preferido	Todas las RAM /Frecuencia	RAM de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Frecuentes</u> Angioedema Urticaria <u>Frecuencia no conocida</u> Reacción anafiláctica Rechazo del trasplante de órganos sólidos	<u>Poco frecuentes</u> Angioedema Urticaria <u>Frecuencia no conocida</u> Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	<u>Poco frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Frecuentes</u> Hiperuricemia <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de lisis tumoral	<u>Frecuentes</u> Hiperuricemia <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del Sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Hemorragia Intracraneal <u>Poco frecuentes</u> Accidente Cerebrovascular	 <u>Poco frecuentes</u> Accidente Cerebrovascular Hemorragia Intracraneal
Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular Infarto de miocardio	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular <u>Poco frecuentes</u> Infarto de miocardio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes</u> Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial	<u>Poco frecuentes</u> Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos hepatobiliares	<u>Poco frecuentes</u> Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	<u>Frecuencia no conocida</u> Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson	<u>Frecuencia no conocida</u> Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Aumento del ácido úrico en sangre	<u>Poco frecuentes</u> Aumento del ácido úrico en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (ver las secciones Fertilidad embarazo y Lactancia y Datos preclínicos de seguridad). Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres humanos (ver sección Advertencias y Precauciones: Teratogenicidad).

Neutropenia y trombocitopenia

Hasta un 46,8 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron neutropenia (41,7 % de grado 3 o 4). La neutropenia no tuvo como consecuencia la suspensión del tratamiento en ninguno de los pacientes y fue grave en una minoría.

Se notificó neutropenia febril (NF) en el 3,2-6,7 % de los pacientes y fue grave en el 1,8- 4,0 % de los pacientes (ver las secciones Posología, Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones).

Entre un 27,0 % y un 36,7 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron trombocitopenia. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en el 20,7-27,3 % de los pacientes, conllevó la suspensión de pomalidomida en un 0,7 % de los pacientes y fue grave en el 0,4-1,7 % de los pacientes (ver las secciones Posología, Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones).

La neutropenia y la trombocitopenia tendieron a ocurrir con mayor frecuencia durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Infección

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

Entre un 55,0 % y un 80,2 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron infección (entre el 24,0 % y el 30,9 % fueron de grado 3 o 4). Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior. Entre un 2,7 % y un 4,0 % de los pacientes experimentaron mortales (grado 5). Las infecciones conllevaron la suspensión de pomalidomida en el 2,0-2,9 % de los pacientes.

Eventos tromboembólicos

La profilaxis con ácido acetilsalicílico (y otros anticoagulantes en pacientes de alto riesgo) fue obligatoria para todos los pacientes participantes en los estudios clínicos. Se recomienda terapia anticoagulante (a no ser que esté contraindicada) (ver sección Advertencias y Precauciones).

Entre un 3,3 % y un 11,5 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron tromboembolismo venoso (TEV) (entre el 1,3 % y el 5,4 % fue de grado 3 o 4). El TEV se notificó como grave en el 1,7-4,3 % de los pacientes, no se notificó ninguna reacción adversa mortal, y se asoció con la suspensión de pomalidomida hasta en un 1,8 % de los pacientes.

Neuropatía periférica

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 . El 12,3 % de los pacientes experimentaron neuropatía periférica (un 1,0 % de grado 3 o 4). Ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en un 0,3 % de los pacientes (ver sección Advertencias y Precauciones).

Hemorragia

Se han notificado trastornos hemorrágicos con pomalidomida, especialmente en pacientes con factores de riesgo tales como medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de hemorragia. Los eventos hemorrágicos incluyen epistaxis, hemorragia intracraneal y hemorragia gastrointestinal.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, incluidas SSJ, NET y síndrome de DRESS, con el uso de pomalidomida. Los pacientes con antecedentes de erupción grave asociada a lenalidomida o talidomida no deben recibir pomalidomida (ver sección Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

Las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos (de 4 a 18 años) con tumores encefálicos recidivantes o progresivos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de pomalidomida en pacientes adultos (ver sección Farmacodinamia).

Notificación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para más información acerca del programa de prevención de embarazo comuníquese con safety_colombia@bms.com

Si se produce un embarazo durante el tratamiento debe suspender de inmediato el tratamiento con POMALYST.

Toda sospecha de exposición durante el embarazo a POMALYST debe ser informado al departamento de información médica de Bristol Myers Squibb correo electrónico: infomedicalatam@bms.com. línea telefónica gratuita: 01800-51-81061

Nuevas interacciones:

Efecto de Pomalyst sobre otros medicamentos

No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente relevantes debido a la inhibición o inducción de la isoenzima P450, o inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados (Ver sección Advertencias y Precauciones -Teratogenicidad).

Efecto de otros medicamentos sobre Pomalyst

Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5. También es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de pomalidomida con ketoconazol, inhibidor potente del CYP3A4/5 y de la Gp-P, o con el inductor potente del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante a la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición a pomalidomida en un 107 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 91 % al 124 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. En un segundo estudio realizado para evaluar la contribución a los cambios del metabolismo de un inhibidor del CYP1A2 solo, la administración conjunta de fluvoxamina sola con pomalidomida aumentó la exposición media a pomalidomida en un 125 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 98 % al 157 %] frente a pomalidomida administrada en monoterapia. Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %.

Dexametasona

La administración concomitante de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con dexametasona de 20 mg a 40 mg (un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A) en pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida frente a pomalidomida administrada sola.

Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALYST, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Septiembre 2023 y la información para prescribir, allegado mediante Radicado 20251156065 anexo 12.

3.4.1.4 POMALYST® 1 mg

Expediente : 20086750
Radicado : 20231136271 / 20231272765 / 20251156066
Fecha : 11/06/2025
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene pomalidomida 1,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025003073 emitido mediante Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20251156066
- IPP Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20251156066

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231136271 / 20231272765 / 20251156066 se presenta respuesta al Auto No. 2025003073 emitido con base en concepto del Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1. para pomalidomida cápsula dura 1 mg (Pomalyst®), en la que se recomendaron diversos requerimientos de calidad y se conceptuó que *“la Sala considera que los resultados no muestran un beneficio sustancial en el mejoramiento de la sobrevida global, mientras que los resultados de seguridad indican mayores incidentes de eventos adversos en el brazo PVd, sin que se presenten datos de calidad de vida. La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional, incluyendo análisis de calidad*

de vida, que permita despejar las dudas sobre el balance beneficio-riesgo en la indicación solicitada”.

En la respuesta al Auto, el interesado reconoce que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global y que esto puede ser "esté asociada a muchos factores, incluyendo el uso de terapias posteriores. "

Presenta resultados de los análisis de calidad de vida que "... indican que no hay una diferencia significativa en entre ambos grupos de tratamiento y, en consecuencia, la inclusión de pomalidomida al tratamiento con bortezomib y bajas dosis de dexametasona no compromete la calidad de vida de los pacientes ni incrementa las hospitalizaciones".

La Sala considera que los datos finales del estudio OPTIMISMM no despejan la incertidumbre sobre el balance beneficio riesgo de adicionar pomalidomida a bortezomib/dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo incluido lenalidomida; pues si bien, se observa efecto en PFS, DOR y otras variables indirectas, los resultados finales no evidencian efecto en SG ni calidad de vida y se mantiene el incremento de RAM, por tanto, recomienda negar la nueva la indicación y la posología correspondiente solicitadas: *“Pomalyst en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida”.*

Finalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información:

Indicaciones:

Pomalyst en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección Advertencias y precauciones).

Posología

Pomalidomida en combinación con dexametasona

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Pomalyst una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de cada ciclo de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

El tratamiento de pomalidomida en combinación con dexametasona se debe administrar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Interrupción o modificación de la dosis de pomalidomida

Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 50 \times 10^9/L$.

Las instrucciones para la interrupción o reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con pomalidomida se indican en la Tabla 3 y los niveles de dosis se definen en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 3. Instrucciones para la modificación de la dosis de pomalidomida[∞]

Toxicidad	Modificación de la dosis
<u>Neutropenia*</u> RAN** < $0,5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38,5^\circ C$ y RAN < $1 \times 10^9/L$) RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/L$ Con cada disminución posterior a < $0,5 \times 10^9/L$ RAN vuelve a $\geq 1 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<u>Trombocitopenia</u> Recuento de plaquetas < $25 \times 10^9/L$ Recuento de plaquetas vuelve a $\geq 50 \times 10^9/L$ Con cada disminución posterior a < $25 \times 10^9/L$ Recuento de plaquetas vuelve a $\geq 50 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Control semanal del hemograma completo***. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior. Interrumpir el tratamiento con pomalidomida. Reanudar el tratamiento con pomalidomida a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior.
<u>Exantema</u> Exantema = grado 2-3 Exantema = grado 4 o formación de ampollas (incluyendo angioedema, reacción anafiláctica, erupción ampollosa o exfoliativa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [síndrome de DRESS])	Considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con pomalidomida. Suspender definitivamente el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).
<u>Otros</u> Otras reacciones adversas relacionadas con pomalidomida $\geq$ grado 3	Interrumpir el tratamiento con pomalidomida durante el resto del ciclo. Reanudar el tratamiento a 1 nivel de dosis menor que la dosis anterior en el siguiente ciclo (la reacción adversa debe desaparecer o mejorar a grado ≤ 2 antes de reanudar el tratamiento).

∞ Las instrucciones para la modificación de la dosis de esta tabla son aplicables a pomalidomida en combinación con dexametasona.

*En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento.

RAN – Recuento absoluto de neutrófilos; *CBC- Hemograma completo 5

Tabla 4. Reducción de la dosis de pomalidomida[∞]

Nivel de dosis	Dosis oral de pomalidomida
Dosis inicial	4 mg
Nivel de dosis -1	3 mg
Nivel de dosis -2	2 mg
Nivel de dosis -3	1 mg

[∞]La reducción de la dosis de esta tabla es aplicable a pomalidomida en combinación con dexametasona.

Si la reacción adversa ocurre tras disminuciones de la dosis a 1 mg, entonces debe suspenderse el tratamiento con este medicamento.

Inhibidores potentes del CYP1A2

Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 % (ver las secciones Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacocinéticas).

Interrupción o modificación de la dosis de dexametasona

Las instrucciones sobre la modificación de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 5. Las instrucciones sobre la reducción de la dosis por reacciones adversas relacionadas con dexametasona se indican en la Tabla 6 a continuación. Sin embargo, será cada médico quien decida si se debe interrumpir o reanudar la dosis, de acuerdo con la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) en vigor.

Tabla 5. Instrucciones para la modificación de la dosis de dexametasona

Toxicidad	Modificación de la dosis
Dispepsia = grado 1-2	Mantener la dosis y tratar con antihistamínicos H2 o equivalentes. Reducir la dosis en un nivel de dosis si los síntomas persisten.
Dispepsia $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración hasta que se controlen los síntomas. Añadir antihistamínicos H2 o equivalentes y reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Edema $\geq$ grado 3	Usar diuréticos según sea necesario y reducir la dosis en un nivel de dosis.
Confusión o cambios en el estado de ánimo $\geq$ grado 2	Interrumpir la administración hasta que desaparezcan los síntomas. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Debilidad muscular $\geq$ grado 2	Interrumpir la administración hasta que la debilidad muscular sea $\leq$ grado 1. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.
Hiperglucemia $\geq$ grado 3	Reducir la dosis en un nivel de dosis. Tratar con insulina o hipoglucemiantes orales según sea necesario.
Pancreatitis aguda	Suspensión de dexametasona del régimen de tratamiento del paciente.
Otras reacciones adversas relacionadas con dexametasona $\geq$ grado 3	Interrumpir la administración de dexametasona hasta que las reacciones adversas sean de grado $\leq$ 2. Reanudar la dosis a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

Si la recuperación de las toxicidades tarda más de 14 días, la dosis de dexametasona se reanudará a un nivel de dosis menor que la dosis anterior.

Tabla 6. Reducción de la dosis de dexametasona

Nivel de dosis	≤ 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días	> 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días
Dosis inicial	40 mg	20 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	12 mg
Nivel de dosis -2	10 mg	8 mg

La dexametasona se debe suspender si el paciente es incapaz de tolerar 10 mg si es ≤ 75 años u 8 mg si es > 75 años.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Pomalidomida en combinación con dexametasona

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida.

En pacientes de > 75 años, la dosis inicial de dexametasona es de:

- 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total > 1,5 x LSN (límite superior de la normalidad) se excluyeron de los estudios clínicos. La insuficiencia hepática tiene un efecto modesto sobre la farmacocinética de pomalidomida (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). No se requiere ajustar la dosis inicial de pomalidomida en pacientes con insuficiencia hepática según definen los criterios de Child-Pugh.

Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de pomalidomida según sea necesario.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida en los pacientes con insuficiencia renal. Los días de hemodiálisis, los pacientes deben tomar la dosis de pomalidomida después de la hemodiálisis.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de pomalidomida en niños de 0 a 17 años para la indicación de mieloma múltiple.

Fuera de sus indicaciones autorizadas, pomalidomida se ha estudiado en niños de 4 a 18 años con tumores encefálicos recidivantes o progresivos, sin embargo, los resultados de los estudios no permitieron concluir que los beneficios compensen los riesgos de ese uso.

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones Reacciones Adversas, Farmacodinamia y Propiedades Farmacocinéticas.

Forma de administración

Vía oral.

Pomalyst debe tomarse a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) Este medicamento debe tomarse entero, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis de pomalidomida un día, debe entonces tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual. Los pacientes no deben ajustar la dosis para compensar una dosis olvidada en días anteriores.

Se recomienda presionar sólo un extremo de la cápsula para sacarla del blíster, reduciendo de ese modo el riesgo de que se deforme o se rompa.

Nuevas contraindicaciones:

- Embarazo.
- Mujeres con potencial reproductivo, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (Ver secciones Advertencias y Precauciones; Fertilidad, Embarazo y Lactancia).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con Pomalyst, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Nuevas precauciones y advertencias:

Teratogenicidad

Pomalidomida no debe tomarse durante el embarazo ya que es esperable un efecto teratogénico. Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (Ver sección Datos preclínicos de seguridad).

Todas las pacientes deben cumplir las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene potencial reproductivo

Criterios para mujeres que no tienen potencial reproductivo

Se considera que una mujer que sea paciente o bien pareja de un paciente varón no tiene potencial reproductivo si cumple como mínimo con uno de los siguientes criterios:

- Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año*.

- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesis uterina.

***La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta el potencial reproductivo.**

Asesoramiento

En mujeres con potencial reproductivo, pomalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y durante, al menos 4 semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con potencial reproductivo tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar a utilizar métodos anticonceptivos desde al menos 4 semanas antes que se le prescriba pomalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia y acepta hacérselas cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de pomalidomida.

El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con potencial reproductivo:

- La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
- La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

En el caso de pacientes varones que toman pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia hepática, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con potencial reproductivo.
- Comprende la necesidad del uso de preservativos de látex o sintético si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con potencial reproductivo, durante todo el tratamiento durante la interrupción de la administración, y hasta las 4 semanas

posteriores a finalizar/discontinuar del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos de látex o sintético si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con potencial reproductivo ya que la pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.

- Comprende que si su pareja queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida, durante las interrupciones del tratamiento, o durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente o al uso de dos (2) métodos anticonceptivos eficaces simultáneamente: una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales, implantes) o vasectomía de la pareja y 1 método anticonceptivo eficaz adicional: preservativo de látex o sintético, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, y continuar durante el tratamiento, durante las interrupciones del tratamiento y hasta al menos 4 semanas después de discontinuar el tratamiento con pomalidomida. La anticoncepción segura está indicada incluso cuando ha habido un historial de infertilidad, a menos que sea consecuencia de una histerectomía. Si la paciente no utiliza dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, debe ser derivada a un profesional de la Salud debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que toman pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver también sección Interacciones Medicamentosas). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver sección Interacciones Medicamentosas).

Los dispositivos intrauterinos y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

La colocación de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no está recomendada, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia grave o trombocitopenia grave.

Pruebas de embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml y realizarse dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia y bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con potencial reproductivo que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Pomalidomida se debe dispensar a las mujeres con potencial reproductivo en un plazo de siete días tras la prescripción.

Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia, siempre que la paciente haya estado usando dos (2) métodos anticonceptivos eficaces durante 4 semanas antes de iniciar el tratamiento. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con pomalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento

Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones del tratamiento, las pruebas de embarazo para mujeres con potencial reproductivo deben realizarse cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares bajo supervisión médica, y realizar otra al menos 4 semanas después de la finalización del tratamiento. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia.

Se deben realizar pruebas de embarazo y asesoramiento si una paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su sangrado menstrual. El tratamiento con POMALYST debe suspenderse durante esta evaluación.

Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre, durante el tratamiento (incluido durante las interrupciones de tratamiento) ni durante 4 semanas después de la discontinuación del tratamiento con pomalidomida.

Los pacientes masculinos no deben donar semen o esperma durante el tratamiento (incluido durante las interrupciones del tratamiento) ni durante 4 semanas después de la finalización/discontinuación del tratamiento con pomalidomida.

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico prescriptor debe informar a los pacientes, varones y mujeres, acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo, así como proporcionar a los pacientes el material educativo del paciente apropiado y el formulario de acuerdo Paciente-Médico. Las prescripciones deben tener una cantidad máxima de tratamiento para 4 semanas.

Eventos hematológicos

La reacción adversa hematológica de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado (ver sección Reacciones Adversas). Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis (ver sección Posología, Dosificación y Administración). Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.

Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con pomalidomida combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo.

Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos, así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con neuropatía periférica en curso de Grado ≥ 2 . Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se han notificado acontecimientos de insuficiencia cardíaca, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y fibrilación auricular (ver sección Reacciones Adversas), especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo cardíacos. Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida, incluido el control periódico para detectar la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias, como cáncer de piel no melanoma, en pacientes en tratamiento con pomalidomida (ver sección Reacciones Adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica (ver sección Reacciones Adversas) y reacciones dermatológicas graves incluyendo SJS, TEN y DRESS con el uso de pomalidomida. Los médicos deben informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de estas reacciones y se les debe pedir que busquen atención médica inmediatamente si desarrollan estos síntomas. Se debe interrumpir el tratamiento con pomalidomida en el caso de erupción exfoliativa o ampollosa, o si se sospecha SJS, TEN o DRESS, y no se debe reanudar después de la interrupción de estas reacciones. Se

excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida. Se debe considerar la interrupción o suspensión de pomalidomida si se presenta exantema de Grado 2 o 3. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con pomalidomida si se presenta angioedema y reacción anafiláctica.

Mareo y confusión

Se han notificado mareo y estados de confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han observado EPI y acontecimientos asociados que incluyen casos de neumonitis con pomalidomida. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de los pacientes que presenten un inicio repentino o empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Se debe interrumpir la administración de pomalidomida durante la investigación de estos síntomas y, si se confirma la EPI, debe iniciarse un tratamiento adecuado. Únicamente se debe reanudar pomalidomida después de una evaluación exhaustiva de los beneficios y los riesgos.

Trastornos hepáticos

Se han observado concentraciones notablemente elevadas de alanina aminotransferasa y bilirrubina en los pacientes tratados con pomalidomida (ver sección Reacciones Adversas). Se han notificado también casos de hepatitis que provocaron la suspensión de pomalidomida. Se recomienda controlar periódicamente la función hepática durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

Infecciones

Se han notificado rara vez casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con pomalidomida combinado con dexametasona que habían sido previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos han evolucionado a fallo hepático agudo, dando lugar a la suspensión de pomalidomida. Se debe determinar el estado del virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con pomalidomida. Se recomienda que los pacientes que den un resultado positivo en la prueba de infección por VHB se pongan en contacto con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución cuando se administre pomalidomida en combinación con dexametasona en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes anti-Bc positivos, pero con HBsAg negativos. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante todo el tratamiento.

Aumento de la mortalidad en pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega Pembrolizumab al tratamiento con análogos de la talidomida y dexametasona.

En dos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de pembrolizumab al análogo de la talidomida y dexametasona, uso para el cual los bloqueadores de anticuerpos PD-1 o PD-L1 no están indicados, resultó en aumento de la mortalidad. El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple con anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1 en combinación con análogos de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de estudios clínicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, algunos de ellos mortales, con pomalidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después del comienzo del tratamiento con pomalidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían dexametasona concomitante o que habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben vigilar a los pacientes a intervalos regulares y tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial en los pacientes con síntomas neurológicos nuevos o que hayan empeorado y con signos o síntomas cognitivos o conductuales. También se debe aconsejar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el propio paciente no sea consciente.

La evaluación de la LMP debe basarse en una exploración neurológica, una resonancia magnética del cerebro y un análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Un resultado negativo en la PCR del VJC no descarta la LMP. Puede estar justificado continuar con el seguimiento y la evaluación si no es posible establecer un diagnóstico alternativo.

Si se sospecha la existencia de una LMP, se debe interrumpir el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si se confirma la LMP, se debe suspender definitivamente la administración de pomalidomida.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, es decir, está esencialmente “exento de sodio”.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALYST, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pomalyst sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con potencial reproductivo / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar dos (2) métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos de látex o sintético durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 4 semanas después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene potencial reproductivo (Ver secciones Contraindicaciones; Advertencias y Precauciones).

Embarazo

Se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos. Pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres con potencial reproductivo, a menos que se cumplan todas las condiciones para la prevención del embarazo (Ver secciones Contraindicaciones; Advertencias y Precauciones).

Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas preñadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal (Ver Sección Datos preclínicos de seguridad).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

La administración crónica de pomalidomida en ratas en dosis de 50, 250 y 1000 mg/kg/día durante 6 meses fue bien tolerada. No se detectó ningún efecto adverso hasta los 1000 mg/kg/día (una tasa de exposición 175 veces más elevada que la dosis clínica de 4 mg).

Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos

de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos estuvieron relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular. En el estudio de 9 meses en monos con dosis de 0,05, 0,1 y 1 mg/kg/día se observó morbilidad y eutanasia temprana de 6 animales a dosis de 1 mg/kg/día que fueron atribuidas a los efectos inmunosupresores (infección por estafilococos, reducción de los linfocitos en sangre periférica, inflamación crónica del intestino grueso, reducción histológica de los linfocitos e hipocelularidad de la médula ósea) a exposiciones elevadas de pomalidomida (15 veces la tasa de exposición comparada con una dosis clínica de 4 mg). Dichos efectos inmunosupresores provocaron la eutanasia temprana de 4 monos debido a su mal estado de salud (heces líquidas, inapetencia, ingesta de alimentos reducida y pérdida de peso); la evaluación histopatológica de estos animales demostró inflamación crónica del intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de éstos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con la leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día.

El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad/carcinogenicidad

Pomalidomida no resultó mutagénica en los ensayos de mutaciones bacterianas y de los mamíferos, y no indujo aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica en humanos, así como tampoco a la formación de micronúcleos en eritrocitos policromáticos en la médula ósea de ratas a las que les fueron administradas dosis de hasta 2000 mg/kg/día. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y 1000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la cantidad media de embriones viables y un aumento en la pérdida post-implantación con todos los niveles de dosis. Por consiguiente, el NOAEL en estos eventos observados fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 39960 ng·h/mL (nanogramo por hora/mililitros) para la dosis más baja evaluada y una tasa de exposición 99 veces relativa a la dosis clínica de 4 mg). Cuando los machos tratados en este estudio fueron apareados con hembras no tratadas, todos los parámetros uterinos fueron comparables a los controles. Según estos resultados, los efectos observados fueron atribuidos al tratamiento de las hembras.

Desarrollo embriofetal

Pomalidomida resultó ser teratogénica en ratas y conejos cuando se administró durante el periodo de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario de la rata, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroidea, así como la fusión y la desalineación de los elementos vertebrales torácicos y lumbares (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 250 y 1000 mg/kg/día).

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 34340 ng·h/mL en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250 mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embrionario. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida post-implantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades (extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de <10 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 418 ng·h/mL en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) y trombocitopenia (27 %); trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga (28,3 %), pirexia (21 %) y edema periférico (13 %); e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía (10,7 %). Las reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica fueron notificadas en el 12,3 % de los pacientes y las reacciones adversas de embolismo o tromboembolismo venoso fueron notificadas en el 3,3 % de los pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia

(41,7%), anemia (27%) y trombocitopenia (20,7%); infecciones e infestaciones, incluyendo neumonía (9%); y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo fatiga (4,7%), pirexia (3 %) y edema periférico (1,3%). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía (9,3 %). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril (4,0%), neutropenia (2,0%), trombocitopenia (1,7%) y reacciones adversas de TEV (1,7%).

Se observó que las reacciones adversas tendían a ocurrir con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Tabla de reacciones adversas

Pomalidomida en combinación con dexametasona

En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-003, 302 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario fueron expuestos a 4 mg de pomalidomida administrados una vez al día durante 21 días de cada ciclo de 28 días en combinación con una dosis semanal baja de dexametasona.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona se incluyen a continuación en la Tabla 7, según el sistema de clasificación por órganos y la frecuencia (SOC por sus siglas en inglés) para todas las reacciones adversas (RAM) y para las reacciones adversas de grado 3 o 4.

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC (por sus siglas en inglés) y de frecuencia. Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 7. Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en el estudio clínico MM-003 en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona.

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3–4 /Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas incluidas las infecciones oportunistas) Frecuentes Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Herpes zóster	Frecuentes Sepsis neutropénica Neumonía (infecciones bacterianas, víricas y fúngicas incluidas las infecciones oportunistas) Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Poco frecuentes Bronquitis Herpes zóster
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas	Poco frecuentes Carcinoma de piel de células basales Carcinoma de piel de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril Leucopenia
Trastornos del Metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Hipopotasemia Hiponatremia	Frecuentes Hipopotasemia Hiponatremia Poco frecuentes Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Estado de confusión	Frecuentes Estado de confusión

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3-4 /Frecuencia
Trastornos del Sistema Nervioso	<u>Frecuentes</u> Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor	<u>Frecuentes</u> Disminución del nivel de conciencia <u>Poco frecuentes</u> Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Vértigo	<u>Frecuentes</u> Vértigo
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda	<u>Poco Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea Tos <u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar	<u>Frecuentes</u> Disnea <u>Poco frecuentes</u> Embolia pulmonar Tos
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea Náuseas Estreñimiento <u>Frecuentes</u> Vómitos Hemorragia gastrointestinal	<u>Frecuentes</u> Diarrea Vómitos Estreñimiento <u>Poco frecuentes</u> Náuseas Hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	<u>Poco frecuentes</u> Hiperbilirrubinemia	<u>Poco frecuentes</u> Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u> Erupción Prurito	<u>Frecuentes</u> Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Dolor óseo Espasmos musculares	<u>Frecuentes</u> Dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal Retención urinaria	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal <u>Poco frecuentes</u> Retención urinaria

Sistema de Clasificación de Órgano/ Término Preferido	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de Grado 3–4 /Frecuencia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuentes</u> Dolor pélvico	<u>Frecuentes</u> Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga Pirexia Edema periférico	<u>Frecuentes</u> Fatiga Pirexia Edema periférico
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa	<u>Frecuentes</u> Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa

Tabla de reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores identificadas a partir de los estudios clínicos pivotaes, la siguiente Tabla 8 deriva de los datos reunidos a partir de la supervisión poscomercialización.

Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 8. RAM notificadas en pacientes tratados con pomalidomida durante el uso poscomercialización.

Sistema de Clasificación de órgano / Término Preferido	Todas las RAM /Frecuencia	RAM de Grado 3–4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida</u> Reactivación de la Hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida</u> Reactivación de la Hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuentes</u> Pancitopenia	<u>Frecuentes</u> Pancitopenia

Sistema de Clasificación de órgano / Término Preferido	Todas las RAM /Frecuencia	RAM de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Frecuentes</u> Angioedema Urticaria <u>Frecuencia no conocida</u> Reacción anafiláctica Rechazo del trasplante de órganos sólidos	<u>Poco frecuentes</u> Angioedema Urticaria <u>Frecuencia no conocida</u> Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	<u>Poco frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Frecuentes</u> Hiperuricemia <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de lisis tumoral	<u>Frecuentes</u> Hiperuricemia <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del Sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Hemorragia Intracraneal <u>Poco frecuentes</u> Accidente Cerebrovascular	 <u>Poco frecuentes</u> Accidente Cerebrovascular Hemorragia Intracraneal
Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular Infarto de miocardio	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular <u>Poco frecuentes</u> Infarto de miocardio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes</u> Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial	<u>Poco frecuentes</u> Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos hepatobiliares	<u>Poco frecuentes</u> Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	<u>Frecuencia no conocida</u> Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson	<u>Frecuencia no conocida</u> Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Aumento del ácido úrico en sangre	<u>Poco frecuentes</u> Aumento del ácido úrico en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis (ver las secciones Fertilidad embarazo y Lactancia y Datos preclínicos de seguridad). Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres humanos (ver sección Advertencias y Precauciones: Teratogenicidad).

Neutropenia y trombocitopenia

Hasta un 46,8 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron neutropenia (41,7 % de grado 3 o 4). La neutropenia no tuvo como consecuencia la suspensión del tratamiento en ninguno de los pacientes y fue grave en una minoría.

Se notificó neutropenia febril (NF) en el 3,2-6,7 % de los pacientes y fue grave en el 1,8- 4,0 % de los pacientes (ver las secciones Posología, Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones).

Entre un 27,0 % y un 36,7 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron trombocitopenia. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en el 20,7-27,3 % de los pacientes, conllevó la suspensión de pomalidomida en un 0,7 % de los pacientes y fue grave en el 0,4-1,7 % de los pacientes (ver las secciones Posología, Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones).

La neutropenia y la trombocitopenia tendieron a ocurrir con mayor frecuencia durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Infección

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente.

Entre un 55,0 % y un 80,2 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron infección (entre el 24,0 % y el 30,9 % fueron de grado 3 o 4). Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior. Entre un 2,7 % y un 4,0 % de los pacientes experimentaron mortales (grado 5). Las infecciones conllevaron la suspensión de pomalidomida en el 2,0-2,9 % de los pacientes.

Eventos tromboembólicos

La profilaxis con ácido acetilsalicílico (y otros anticoagulantes en pacientes de alto riesgo) fue obligatoria para todos los pacientes participantes en los estudios clínicos. Se recomienda terapia anticoagulante (a no ser que esté contraindicada) (ver sección Advertencias y Precauciones).

Entre un 3,3 % y un 11,5 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con pomalidomida en los estudios clínicos experimentaron tromboembolismo venoso (TEV) (entre el 1,3 % y el 5,4 % fue de grado 3 o 4). El TEV se notificó como grave en el 1,7-4,3 % de los pacientes, no se notificó ninguna reacción adversa mortal, y se asoció con la suspensión de pomalidomida hasta en un 1,8 % de los pacientes.

Neuropatía periférica

Pomalidomida en combinación con dexametasona

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 . El 12,3 % de los pacientes experimentaron neuropatía periférica (un 1,0 % de grado 3 o 4). Ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en un 0,3 % de los pacientes (ver sección Advertencias y Precauciones).

Hemorragia

Se han notificado trastornos hemorrágicos con pomalidomida, especialmente en pacientes con factores de riesgo tales como medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de hemorragia. Los eventos hemorrágicos incluyen epistaxis, hemorragia intracraneal y hemorragia gastrointestinal.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, incluidas SSJ, NET y síndrome de DRESS, con el uso de pomalidomida. Los pacientes con antecedentes de erupción grave asociada a lenalidomida o talidomida no deben recibir pomalidomida (ver sección Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

Las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos (de 4 a 18 años) con tumores encefálicos recidivantes o progresivos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de pomalidomida en pacientes adultos (ver sección Farmacodinamia).

Notificación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para más información acerca del programa de prevención de embarazo comuníquese con safety_colombia@bms.com

Si se produce un embarazo durante el tratamiento debe suspender de inmediato el tratamiento con POMALYST.

Toda sospecha de exposición durante el embarazo a POMALYST debe ser informado al departamento de información médica de Bristol Myers Squibb correo electrónico: infomedicalatam@bms.com. línea telefónica gratuita: 01800-51-81061

Nuevas interacciones:

Efecto de Pomalyst sobre otros medicamentos

No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente relevantes debido a la inhibición o inducción de la isoenzima P450, o inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados (Ver sección Advertencias y Precauciones -Teratogenicidad).

Efecto de otros medicamentos sobre Pomalyst

Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5. También es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de pomalidomida con ketoconazol, inhibidor potente del CYP3A4/5 y de la Gp-P, o con el inductor potente del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante a la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición a pomalidomida en un 107 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 91 % al 124 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. En un segundo estudio realizado para evaluar la contribución a los cambios del metabolismo de un inhibidor del CYP1A2 solo, la administración conjunta de fluvoxamina sola con pomalidomida aumentó la exposición media a pomalidomida en un 125 % con un intervalo de confianza del 90 % [del 98 % al 157 %] frente a pomalidomida administrada en monoterapia. Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida, se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50 %.

Dexametasona

La administración concomitante de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con dexametasona de 20 mg a 40 mg (un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A) en pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida frente a pomalidomida administrada sola.

Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Para información sobre otros medicamentos administrados en combinación con POMALYST, consultar su correspondiente ficha técnica en vigor.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Septiembre 2023 y la información para prescribir, allegado mediante Radicado 20251156066 anexo 12.

3.4.2 Medicamentos Biológicos

3.4.2.1 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20241079166 / 20251170618
Fecha : 03/07/2025
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los

pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

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

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

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

Carcinoma de células renales (RCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto

después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas, cuyas células tumorales expresan PDL-1 mayor o igual a 1%.

Cáncer Colorrectal (CRC)

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

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Cáncer de Cérvix

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

Carcinoma Endometrial

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

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025006425 emitido mediante Acta No. 01 de

2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.4.2.6, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión 092024a fecha de revisión 17-marzo-2025, allegada mediante radicado 20251170618
- Inserto versión 092024a fecha de revisión 17-marzo-2025, allegada mediante radicado 20251170618

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en el Radicado 20241079166 / 20251170618 para el producto Keytruda® (pembrolizumab 100 mg/4 mL), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación de repuesta respuesta al Auto No. 2025006425 emitido mediante Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.4.2.6, además solicita modificación dosificación reacciones adversas, aprobación de inserto e información para prescribir versión 092024a fecha de revisión 17-marzo-2025, allegada mediante Radicado 20251170618

La sala requirió al interesado de la siguiente manera: *“Allegar resultados con mayor tiempo de seguimiento del estudio KEYNOTE-A18 que permitan confirmar una tendencia favorable en sobrevida global y seguridad; adicionalmente justificar la indicación en los subgrupos de tumores en estadios IB2 a IIB y pacientes con expresión de PDL-1 menor del 1%, ya que este grupo estuvo poco representado en el estudio”.*

Para dar repuesta al requerimiento el interesado presenta los datos del análisis final del estudio KEYNOTE A-18 del 7 de enero de 2025, mediana de seguimiento de 38,4 meses, evaluó la eficacia de pembrolizumab en combinación con quimiorradioterapia (CCRT) frente a CCRT + placebo en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, específicamente en estadios FIGO IB2-IIB con ganglios linfáticos positivos.

La Sobrevida global en la población general por intención de tratar (ITT), el tratamiento con pembrolizumab + CCRT mostró una reducción del 27% en el riesgo de muerte comparado con CCRT sola (HR: 0.73; IC 95%: 0.57–0.94).

En pacientes con enfermedad en etapa temprana, el beneficio fue menos pronunciado (HR: 0.92; IC 95%: 0.62–1.38). En aquellos con enfermedad en etapa tardía, el beneficio fue más claro (HR: 0.64; IC 95%: 0.46–0.88), indicando una mayor eficacia en esta subpoblación.

Cabe destacar que un porcentaje relevante de pacientes recibió inmunoterapia posterior a la progresión (17.9% pembrolizumab; 24% anti-PD1/PDL1), lo que podría haber influido en los resultados de SG.

Los resultados de SSP fueron consistentes con los del análisis intermedio IA2.

En la FA (Análisis final) la población general ITT, el HR fue de 0.72 (IC 95%: 0.59–0.87), lo que representa una reducción del 28% en el riesgo de progresión o muerte.

En etapa temprana: HR de 0.84 (IC 95%: 0.63–1.14); En etapa tardía: HR de 0.63 (IC 95%: 0.48–0.82), nuevamente mostrando mayor beneficio en enfermedad más avanzada.

El interesado comenta que quiere hacer un ajuste a la indicación para que quede de la siguiente manera:

KEYTRUDA, en combinación con quimio-radioterapia (radioterapia de haz externo seguida de braquiterapia), está indicado para el tratamiento de cáncer de cérvix localmente avanzado en estadio III-IVA según FIGO 2014 en adultos que no han recibido terapia definitiva previa.

En cuanto a las consulta para “pacientes con expresión de PDL-1 menor del 1%, ya que este grupo estuvo poco representado en el estudio”. Nos permitimos mencionar que los participantes inscritos en el estudio KEYNOTE-A18 fueron elegibles para el ensayo independientemente del estado de PD-L1 del tumor; sin embargo, la prueba de PD-L1 se realizó centralmente en todos los participantes aleatorizados, así como en los participantes que tenían biopsias disponibles, pero no habían pasado la detección. Los puntos de corte de CPS <1 y CPS ≥1 se usaron para subgrupos en análisis preespecificados para criterios de valoración secundarios y se seleccionaron en función de los resultados de KEYNOTE-158, un estudio de monoterapia con KEYTRUDA® (en lugar de en combinación con quimiorradiación como en KEYNOTE-A18) en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado en etapa tardía que no habían respondido a todas las terapias previas con beneficio clínico conocido (a diferencia de KEYNOTE-A18, donde los pacientes no habían recibido terapia previa).

Analizando a la información allegada por el interesado la Sala recomienda aprobar la nueva indicación de la siguiente manera:

Cáncer de Cérvix

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimio-radioterapia (radioterapia de haz externo seguida de braquiterapia), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cérvix localmente avanzado en estadio III-IVA según FIGO 2014 que no han recibido terapia definitiva previa.**

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

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Nuevas Indicaciones:

Melanoma

- **Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.**

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno (MPM) avanzado o metastásico irresecable tipo histológico no epitelioide en estado funcional ECOG de 0 a 1.

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y

cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 1] determinado por una prueba validada.

- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

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

Carcinoma Urotelial

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con enfortumab vedotina está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en estado funcional ECOG de 0 a 2.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.

Cáncer Esofágico

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

Cáncer Colorrectal (CRC)

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación

deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.

Carcinoma de células renales (RCC)

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

Cáncer de Cérvix

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimio-radioterapia (radioterapia de haz externo seguida de braquiterapia), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cérvix localmente avanzado en estadio III-IVA según FIGO 2014 que no han recibido terapia definitiva previa.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma Endometrial

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

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada.

Dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, o estatus tumoral de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR), evaluaciones que deberán realizarse utilizando una prueba validada (*ver Indicaciones*).

Dosis Recomendada

Pembrolizumab (Keytruda®) es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, pembrolizumab (Keytruda®) debe administrarse primero.

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

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

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

pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, pembrolizumab (Keytruda®) debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de NSCLC resecable, los pacientes deben ser tratados con pembrolizumab (Keytruda®) neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia durante 39 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

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

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

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

Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías Inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes Con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA®.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes Con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, Consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento Con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones Cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones Cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN Confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada Con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de pembrolizumab (Keytruda®), entonces pembrolizumab (Keytruda®) debe discontinuarse permanentemente.

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

En pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con axitinib:

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

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

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

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

Adversas

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

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

Preparación y Administración:

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

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

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de pembrolizumab (Keytruda®) en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

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

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Pembrolizumab (Keytruda®) no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas

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

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender pembrolizumab (Keytruda®) y considerar la

administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

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

Neumonitis inmunomediada

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

Colitis inmunomediada

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

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

Hepatitis inmunomediada

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

Nefritis inmunomediada

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

Endocrinopatías inmunomediadas

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

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

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

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

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) y administrar corticosteroides (ver *Dosis y Administración*).

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

Otras reacciones adversas inmunomediadas

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

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

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

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

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

Elevación de enzimas hepáticas cuando pembrolizumab (Keytruda®) se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando pembrolizumab (Keytruda®) se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con RCC avanzado (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos (ver *Dosis y Administración y la información para prescribir de axitinib*).

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando pembrolizumab (Keytruda®) se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

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

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Interacciones:

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

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

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

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

Madres Lactantes

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

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de pembrolizumab (Keytruda®) se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Pembrolizumab (Keytruda®) fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®). De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®).

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

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

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

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

‡ En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%. En pacientes con cHL tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

§ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con pembrolizumab (Keytruda®) 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 2 (<0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) en 36 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

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

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

	Pembrolizumab (Keytruda®) 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				

Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

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

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

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

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

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

Melanoma Resecado

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-042)

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

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia Combinada

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

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

	Pembrolizumab (Keytruda®) + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Salpullido	20	1.7	11	1.5

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia neoadyuvante y adyuvante para NSCLC resecable

Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia que contenía platino, administrados como tratamiento neoadyuvante y continuando como tratamiento adyuvante de monoterapia en KEYNOTE-671, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes en otros ensayos clínicos en todos los tipos de tumores que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia.

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC, o tratamiento adyuvante de RCC 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 pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

Entre los 241 pacientes con MPM tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-483, los eventos

adversos fueron generalmente similares a los que ocurrieron en otros pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino.

Carcinoma urotelial

Entre los pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron KEYTRUDA® más enfortumab vedotina, los eventos adversos fueron generalmente similares a los observados en pacientes que recibieron KEYTRUDA® o enfortumab vedotina como monoterapia. La incidencia de erupción maculopapular con la combinación fue de 36% en todos los Grados (10% Grados 3-4), que es mayor que la observada con KEYTRUDA® en monoterapia.

Cáncer gástrico

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

Cáncer de Cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) más CRT (cisplatino más radioterapia de haz externo [EBRT por sus siglas en inglés, external beam radiation therapy], seguido de braquiterapia [BT por sus siglas en inglés, brachytherapy], el evento adverso que ocurrió con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) de gravedad de Grados 3 a 5 para KEYTRUDA® más CRT en comparación con placebo más CRT fue leucopenia (13% vs. 11%).

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

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$ de diferencia) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

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

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

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

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

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

Eventos Adversos	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0

Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Salpullido	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

*Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

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

Tabla 9: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron doxorrubicina o paclitaxel (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

Eventos Adversos*	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
	Todos los Grados† (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	45	8‡	21	0.5
Análisis				
Disminución de peso	34	10	6	0.3

Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	33	5	28	3.1
Astenia	24	6	24	3.9
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	31	1.7	8	0
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	29	5	2.8	0.3
Infecciones				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	23	0	0.5	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	21	2.7	0.8	0

*La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a pembrolizumab (Keytruda®) fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) comparado con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

†Calificado por NCI CTCAE v4.03

‡Se reportó un Grado 5 (0.2%).

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

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

Cáncer de Mama Triple Negativo

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

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

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

En pacientes con TNBC que reciben pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nabpaclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y salpullido (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 salpullido (0.8% vs. 0.0%).

Carcinoma del tracto biliar

En pacientes con BTC que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (gemcitabina y cisplatino), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia ($\geq 5\%$) en comparación con placebo más quimioterapia fueron pirexia (26% frente a 20%), erupción cutánea (17% frente a 9%), prurito (15% frente a 10%) e hipotiroidismo (9% frente a 2,6%). De estos eventos adversos, los eventos de Grado 3-4 fueron pirexia (2,3% frente a 0,9%), erupción cutánea (0,6% frente a 0,4%), prurito (0,0% frente a 0,0%) e hipotiroidismo (0,2% frente a 0,0%).

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

Sobredosis:

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

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

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

3.4.2.2 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20241082035 / 20251163444
Fecha : 20/06/2025
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

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

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1

[Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 10.

Carcinoma de células renales (RCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas, cuyas células tumorales expresan PDL-1 mayor o igual a 1%.

Cáncer Colorrectal (CRC)

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

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Cáncer de Cérvix

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

Carcinoma Endometrial

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

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025006426 emitido mediante Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.4.2.4, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión 012024 fecha de revisión 13-marzo-2024, allegada mediante radicado 20241082035
- Inserto versión 012024 fecha de revisión 13-marzo-2024, allegada mediante radicado 20241082035

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20241082035 / 20251163444 se presenta respuesta al Auto No. 2025006426 emitido con base en concepto del Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.4.2.4. para pembrolizumab solución para infusión (Keytruda® 100 mg), en la indicación *“como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de células renales (CCR) con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas”*. En la mencionada Acta se recomendó aprobar la evaluación farmacológica, restringiendo la indicación así: *“Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas, cuyas células tumorales expresan PDL-1 mayor o igual a 1%”*.

El interesado manifiesta que no está de acuerdo con la restricción de la indicación de interés a pacientes con expresión de PD-L1>1%, señala que el estudio fue diseñado para evaluar efecto en supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en los pacientes independientemente de la expresión PD-L1, el estudio no se diseñó con potencia suficiente para los análisis de subgrupo, que sólo en aproximadamente el 25% de pacientes en el estudio tuvieron expresión PD-L1 menor a 1% y que por tanto el resultado tiene un amplio intervalo de confianza y que, aun así, los intervalos de confianza del análisis de SG de pacientes con expresión PD-L1>1% vs menor a 1% se traslaparon

139

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ampliamente, lo que evidencia consistencia de los resultados. Informa de resultados actualizados del estudio KEYNOTE 564 que refuerzan esta opinión pues reporta que “Con una mediana de seguimiento de 69.5 meses, KEYTRUDA (pembrolizumab) demostró una reducción del riesgo de recurrencia o muerte del 29% (HR: 0.71; IC 95%: 0.59–0.86), y una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida global, con una reducción del riesgo de muerte del 34% (HR: 0.66; IC 95%: 0.48–0.90), comparado con placebo. A los 72 meses, la tasa de sobrevida global fue del 86.1% con pembrolizumab versus 79.4% con placebo. Estos beneficios fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados, incluyendo aquellos con o sin expresión de PD-L1, lo que respalda fuertemente el uso amplio de esta intervención en la práctica clínica”. También informa que a la fecha no se ha descrito que el marcador PD-L1 tenga algún valor pronóstico en pacientes con cáncer de células renales y que por este motivo no se realiza de manera rutinaria en estos pacientes. Así mismo, señala que agencias reguladoras de referencia han aprobado la indicación sin restricciones.

La Sala encuentra satisfactoria la respuesta del interesado en la medida que hay un elevado traslape en los intervalos de confianza en los resultados en sobrevida global entre el grupo de pacientes cuyos tumores se expresan PD-L1 menor al 1% versus los que lo expresan mayor al 1% y que no se ha descrito que el marcador PD-L1 tenga un valor pronóstico en esta indicación.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la modificación de la indicación solicitada así:

Carcinoma de células renales (RCC)

Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la modificación solicitada para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Nuevas Indicaciones:

Melanoma

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

140

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno (MPM) avanzado o metastásico irresecable tipo histológico no epitelioide en estado funcional ECOG de 0 a 1.

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

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

- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

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

Carcinoma Urotelial

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con enfortumab vedotina está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en estado funcional ECOG de 0 a 2.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.

Cáncer Esofágico

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

Cáncer Colorrectal (CRC)

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

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.

Carcinoma de células renales (RCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.
- **Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.**

Cáncer de Cérvix

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimio-radioterapia (radioterapia de haz externo seguida de braquiterapia), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cérvix localmente avanzado en estadio III-IVA según FIGO 2014 que no han recibido terapia definitiva previa.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma Endometrial

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

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada.

Dosificación / grupo etario:

143

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, o estatus tumoral de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR), evaluaciones que deberán realizarse utilizando una prueba validada (*ver Indicaciones*).

Dosis Recomendada

Pembrolizumab (Keytruda®) es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, pembrolizumab (Keytruda®) debe administrarse primero.

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

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

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

pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, pembrolizumab (Keytruda®) debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de NSCLC resecable, los pacientes deben ser tratados con pembrolizumab (Keytruda®) neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia durante 39 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

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

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

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

Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías Inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes Con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA®.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes Con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, Consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento Con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones Cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones Cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN Confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

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

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

En pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con axitinib:

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

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

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

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

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

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

Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de pembrolizumab (Keytruda®) alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. Pembrolizumab (Keytruda®) es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de pembrolizumab (Keytruda®) y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de pembrolizumab (Keytruda®) se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando

un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.

- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de pembrolizumab (Keytruda®) en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

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

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Pembrolizumab (Keytruda®) no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas

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

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

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

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

Neumonitis inmunomediada

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

Colitis inmunomediada

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

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

Hepatitis inmunomediada

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

Nefritis inmunomediada

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

Endocrinopatías inmunomediadas

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

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

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

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

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) y administrar corticosteroides (ver *Dosis y Administración*).

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

Otras reacciones adversas inmunomediadas

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

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

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

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

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

Elevación de enzimas hepáticas cuando pembrolizumab (Keytruda®) se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando pembrolizumab (Keytruda®) se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con RCC avanzado (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos (ver *Dosis y Administración y la información para prescribir de axitinib*).

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando pembrolizumab (Keytruda®) se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

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

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Interacciones:

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

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

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

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

Madres Lactantes

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

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de pembrolizumab (Keytruda®) se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Pembrolizumab (Keytruda®) fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®). De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®).

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

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

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

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

‡ En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%. En pacientes con cHL tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

§ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con pembrolizumab (Keytruda®) 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 2 (<0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) en 36 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

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

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

	Pembrolizumab (Keytruda®) 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				

Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

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

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

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

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

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

Melanoma Resecado

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-042)

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

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia Combinada

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

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

	Pembrolizumab (Keytruda®) + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Salpullido	20	1.7	11	1.5

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia neoadyuvante y adyuvante para NSCLC resecable

Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia que contenía platino, administrados como tratamiento neoadyuvante y continuando como tratamiento adyuvante de monoterapia en KEYNOTE-671, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes en otros ensayos clínicos en todos los tipos de tumores que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia.

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC, o tratamiento adyuvante de RCC 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 pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

Entre los 241 pacientes con MPM tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-483, los eventos

adversos fueron generalmente similares a los que ocurrieron en otros pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino.

Carcinoma urotelial

Entre los pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron KEYTRUDA® más enfortumab vedotina, los eventos adversos fueron generalmente similares a los observados en pacientes que recibieron KEYTRUDA® o enfortumab vedotina como monoterapia. La incidencia de erupción maculopapular con la combinación fue de 36% en todos los Grados (10% Grados 3-4), que es mayor que la observada con KEYTRUDA® en monoterapia.

Cáncer gástrico

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

Cáncer de Cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) más CRT (cisplatino más radioterapia de haz externo [EBRT por sus siglas en inglés, external beam radiation therapy], seguido de braquiterapia [BT por sus siglas en inglés, brachytherapy], el evento adverso que ocurrió con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) de gravedad de Grados 3 a 5 para KEYTRUDA® más CRT en comparación con placebo más CRT fue leucopenia (13% vs. 11%).

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

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$ de diferencia) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

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

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

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

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

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

Eventos Adversos	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0

Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Salpullido	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

*Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

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

Tabla 9: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron doxorrubicina o paclitaxel (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
Eventos Adversos*	Todos los Grados† (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	45	8‡	21	0.5
Análisis				
Disminución de peso	34	10	6	0.3

Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	33	5	28	3.1
Astenia	24	6	24	3.9
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	31	1.7	8	0
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	29	5	2.8	0.3
Infecciones				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	23	0	0.5	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	21	2.7	0.8	0

*La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a pembrolizumab (Keytruda®) fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) comparado con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

†Calificado por NCI CTCAE v4.03

‡Se reportó un Grado 5 (0.2%).

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

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

Cáncer de Mama Triple Negativo

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

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

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

En pacientes con TNBC que reciben pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nabpaclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y salpullido (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 salpullido (0.8% vs. 0.0%).

Carcinoma del tracto biliar

En pacientes con BTC que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (gemcitabina y cisplatino), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia ($\geq 5\%$) en comparación con placebo más quimioterapia fueron pirexia (26% frente a 20%), erupción cutánea (17% frente a 9%), prurito (15% frente a 10%) e hipotiroidismo (9% frente a 2,6%). De estos eventos adversos, los eventos de Grado 3-4 fueron pirexia (2,3% frente a 0,9%), erupción cutánea (0,6% frente a 0,4%), prurito (0,0% frente a 0,0%) e hipotiroidismo (0,2% frente a 0,0%).

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

Sobredosis:

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

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

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

3.4.2.3 DARZALEX® SC 120 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20202939
Radicado : 20241095454 / 20251154264
Fecha : 10/06/2025
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición: Cada vial de dosis única contiene 1800 mg de daratumumab (120 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mieloma múltiple:

- Daratumumab (Darzalex® SC) en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Daratumumab (Darzalex® SC) en combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Daratumumab (Darzalex® SC) como monoterapia está indicado 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.

- Daratumumab (Darzalex® SC) en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

- Daratumumab (Darzalex® SC) en combinación con pomalidomida y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido un tratamiento previo conteniendo un inhibidor del proteasoma y lenalidomida y fuesen refractarios a lenalidomida, o que han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.

Amiloidosis de cadena ligera:

- Daratumumab (Darzalex® SC) en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis de cadena ligera de reciente diagnóstico.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025006428 emitido mediante Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.4.2.8, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir e Inserto versión CCDS 17 Ene 2024, allegado mediante radicado No. 20251154264

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2025006428 emitido mediante Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.4.2.8, para continuar con la aprobación de modificación de indicaciones, dosificación, precauciones y advertencias y reacciones adversas, asimismo, aprobación de información para prescribir / inserto CCDS 17 Ene 2024, allegados mediante radicado No. 20251154264, para el medicamento Darzalex® SC 120 mg/mL / Solución inyectable, principio activo daratumumab. La Sala encuentra que:

El interesado propone la indicación "en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd), dirigida al tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado, que sean candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)". Como soporte allega los estudios (1) NCT03710603 (PERSEUS): Ensayo clínico fase III, pivotal, (2) NCT02874742 (GRIFFIN): Ensayo clínico fase II,

166

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aleatorizado, abierto y (3) PLEIADES (54767414MMY2040): Ensayo clínico fase II, multicéntrico.

La Sala lo requirió a: (1) Presentar resultados de sobrevida libre de progresión (PFS) del estudio PERSEUS, discriminados por fase de tratamiento y nivel de riesgo citogenético, (2) Allegar resultados de supervivencia global (OS) que contribuyan a reducir la incertidumbre sobre el balance beneficio-riesgo del régimen D-VRd en la fase de mantenimiento.

El interesado argumenta que el estudio PERSEUS evidenció una mejora estadísticamente significativa en PFS durante la fase de mantenimiento: con HR = 0.42 (IC 95%: 0.30–0.59; $p < 0.0001$), observando profundización de la respuesta y negatividad sostenida de enfermedad mínima residual (MRD). La PFS estimada fue de 17.1 años para D-VRd frente a 7.3 años para VRd.

La duración media del tratamiento fue de: 45.8 meses para D-VRd-D-R (incluye 36 meses de mantenimiento) y 42.2 meses para VRd-R (incluye 34 meses de mantenimiento).

El Análisis de referencia (Landmark) mostró que en participantes que iniciaron tratamiento de mantenimiento, se observó un efecto terapéutico con HR = 0.35 a favor de daratumumab + lenalidomida (DR) frente a lenalidomida sola (R). En pacientes MRD-positivos (10^{-5}) al final de la consolidación, el HR fue de 0.38 (IC 95%: 0.19–0.76) a favor del brazo con daratumumab.

En cuanto al riesgo citogenético los resultados arrojaron en pacientes con riesgo citogenético estándar: HR = 0.31 (IC 95%: 0.18–0.56) en quienes iniciaron mantenimiento y HR = 0.35 (IC 95%: 0.22–0.56) en la población por intención de tratar. En pacientes con riesgo citogenético alto, el HR fue 0.52 (IC 95%: 0.42–0.79) en quienes iniciaron mantenimiento y 0.59 (IC 95%: 0.36–0.99) en la población por intención de tratar.

Los datos de OS son inmaduros y se realizó un análisis descriptivo, observando una tendencia favorable para el tratamiento con D-VRd con un HR estimado = 0.73 (IC 95%: 0.47–1.14).

En relación con las reacciones adversas, la Sala recomendó al titular incluir la totalidad de reacciones adversas identificadas en el estudio fundamental PERSEUS. Al respecto el interesado aclara que las reacciones adversas (incluidas en la Tabla 9) del prospecto colombiano corresponden a eventos reportados en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con D-VRd y con al menos un 5% de mayor frecuencia en comparación con el brazo VRd. Señala que este criterio es consistente con el utilizado en otros estudios de daratumumab incluidos en el prospecto colombiano (MMY3013, AMY3001 y estudios con daratumumab IV).

Respecto a la hepatotoxicidad, el interesado no propone su inclusión como reacción adversa en el etiquetado colombiano, argumentando que el término “hepatotoxicidad” en

167

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el USPI corresponde a un término agrupado que incluye múltiples eventos relacionados con función hepática y que la incidencia de este término agrupado fue similar entre los brazos del estudio (D-VRd: 21%; VRd: 19%). Señala que no se ha observado evidencia de hepatotoxicidad atribuible a daratumumab en el programa clínico ni en la vigilancia post-comercialización y que, por lo tanto, no cumple con el criterio habitual de inclusión ($\geq 5\%$ de mayor frecuencia en el brazo con daratumumab), y su incorporación sería inconsistente con otras secciones del etiquetado.

Con base en esta información la Sala considera que la evidencia presentada por el interesado para daratumumab SC en combinación D-VRd, muestra beneficio clínico en PFS, con HR significativos en población general y subgrupos por riesgo citogenético, así como profundización de la respuesta y negatividad de MRD, con una tendencia en OS favorable. Por tanto, la Sala recomienda aprobar la indicación del producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones:

DARZALEX® SC está indicado:

- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.
- En combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Nueva dosificación:

DARZALEX® SC es solo para administración subcutánea. DARZALEX® SC tiene diferentes dosis e instrucciones de administración que daratumumab intravenoso. No administrar por vía intravenosa.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la inyección (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Para los pacientes que actualmente reciben una formulación intravenosa de daratumumab, la formulación subcutánea de DARZALEXTM puede usarse como una alternativa a la formulación de daratumumab intravenoso comenzando con la siguiente dosis programada.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada para mieloma múltiple

El esquema de dosificación de DARZALEX[®] SC 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 1800 mg de DARZALEX[®] SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, según el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX[®] SC 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 DARZALEXTM, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX[®] SC 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 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC 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 5

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX® SC, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 3 es para la terapia combinada con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrados por vía subcutánea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; régimen de dosificación cíclico de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semana 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
	Semana 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para recibir quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.		
Consolidación	Semana 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® SC, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4

semanas) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona ([VRd]; régimen de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Suspender para quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.		
Consolidación	Semanas 17 a 24 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Mantenimiento	Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad.	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La semana 17 corresponde al reinicio del tratamiento después de la recuperación del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

^c Discontinuar daratumumab en pacientes que hayan alcanzado una enfermedad mínima residual (MRD, por siglas en inglés) negativa sostenida durante 12 meses y hayan recibido tratamiento de mantenimiento durante al menos 24 meses.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX® SC, consultar la sección Estudios clínicos y la información para prescribir del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 5 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 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3- 5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 5: Esquema de dosificación para DARZALEX® SC 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® SC ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX® SC, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX® SC. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX® SC, consultar la información para prescribir del fabricante.

DARZALEX® SC y manejo de las reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos, no se requirió modificación de la velocidad o la dosis de DARZALEX® SC para manejar las reacciones relacionadas con la infusión.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la inyección

Los medicamentos previos a la inyección (oral o intravenoso) deben ser administrados para reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada inyección subcutánea de DARZALEX® SC de la siguiente manera

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente.

Después de la segunda inyección, puede reducirse la dosis del corticosteroide a metilprednisolona 60 mg.

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada inyección de DARZALEX® SC. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de administración de DARZALEX® SC

No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de administración de DARZALEX® SC cuando los pacientes hayan recibido dexametasona (o equivalente) como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina o equivalente).

Medicamentos posteriores a la inyección

Administrar el medicamento después de la inyección para reducir el RRIIs retardadas, 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 siguientes de todas las inyecciones de DARZALEX® SC (iniciando el día después de la inyección).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la inyección de DARZALEX® SC.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la inyección de DARZALEX® SC, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales después de la inyección.

Si el paciente no experimenta RRIIs importantes después de las primeras tres inyecciones, se pueden discontinuar los corticosteroides posteriores a la inyección (excluyendo cualquier régimen base de corticosteroides).

Adicionalmente, para los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la inyección incluyendo

broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro inyecciones, si el paciente no experimenta RRs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la inyección 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® SC no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos.

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. No es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

DARZALEX® SC debe ser administrado por un profesional de la salud.

Para evitar errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando sea DARZALEX® SC para inyección subcutánea y no daratumumab intravenoso. La formulación subcutánea (SC) de DARZALEX® SC no está destinada a la administración intravenosa y debe administrarse mediante una inyección subcutánea únicamente.

DARZALEX® SC es para un solo uso y está listo para usar.

- DARZALEX® SC es compatible con el material de jeringas de polipropileno o polietileno; equipos de infusión subcutánea de polipropileno, polietileno o cloruro de polivinilo (PVC); y agujas de transferencia e inyección de acero inoxidable.

- **DARZALEX® SC** debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No utilizar si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas.
- Retirar el vial de **DARZALEX® SC** del refrigerador [2°C a 8°C (36°F a 46°F)] y dejar que alcance la temperatura ambiente [15°C a 30°C (59°F a 86°F)]. El vial no perforado puede almacenarse a temperatura ambiente y luz ambiental durante un máximo de 24 horas. Mantener alejado de la luz solar directa. No agitar.
- Preparar la jeringa dosificadora en condiciones asépticas controladas y validadas.
- Para evitar que la aguja se atasque, conectar la aguja de inyección hipodérmica o el equipo de infusión subcutánea a la jeringa inmediatamente antes de la inyección.

Almacenamiento de jeringa preparada

- Si la jeringa que contiene **DARZALEX® SC** no se usa inmediatamente, almacenar la solución de **DARZALEX® SC** hasta por 4 horas a temperatura ambiente y luz ambiental.

Administración

- Inyectar 15 mL de **DARZALEX® SC** en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente a 3 pulgadas [7.5 cm] a la derecha o izquierda del ombligo durante aproximadamente 3-5 minutos. No inyectar **DARZALEX® SC** en otros sitios del cuerpo ya que no hay datos disponibles.
- Los sitios de inyección deben rotarse para las inyecciones sucesivas.
- **DARZALEX® SC** nunca debe inyectarse en áreas donde la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o en áreas donde haya cicatrices.
- Pausar o ralentizar la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. En caso de que el dolor no se alivie disminuyendo la velocidad de la inyección, se puede elegir un segundo sitio de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis.
- Durante el tratamiento con **DARZALEX® SC**, no administrar otros medicamentos para uso subcutáneo en el mismo sitio que **DARZALEX® SC**.
- Cualquier material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEX® SC puede causar reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) severas y/o graves, incluyendo reacciones anafilácticas. En estudios clínicos, aproximadamente el 8% (95/1249) de los pacientes experimentaron una reacción relacionada a la infusión. La mayoría de las RRIs ocurrieron después de la primera inyección y fueron de Grado 1-2 (ver sección Reacciones adversas). Se observaron RRIs que ocurrieron con inyecciones posteriores en el 1% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta la aparición de las RRIs después de la administración de **DARZALEX® SC** fue 3.2 horas (rango 0.15-83 horas). La mayoría de las RRIs ocurrieron el día del tratamiento. Han ocurrido RRIs tardías en el 1% de los pacientes.

Los signos y síntomas de RRIIs pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias, así como pirexia, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas, hipotensión y visión borrosa. Han ocurrido reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión, taquicardia y eventos adversos oculares (incluyendo derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado) (ver sección Reacciones adversas).

Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Los pacientes deben ser monitoreados y asesorados con respecto a las RRIIs, especialmente durante y después de la primera y segunda inyección. Si ocurre una reacción anafiláctica o reacciones que ponen en riesgo la vida (Grado 4), instituir cuidados de emergencia apropiados y discontinuar DARZALEX® SC de forma permanente.

Para reducir el riesgo de las RRIIs retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de las inyecciones de DARZALEX® SC. Los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden requerir medicamentos adicionales después de la inyección para manejar las complicaciones respiratorias. Considerar recetar broncodilatadores de acción corta y prolongada y corticosteroides para inhalación para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Si se presentan síntomas oculares, interrumpir la infusión de DARZALEX® SC y buscar una evaluación oftalmológica inmediata antes de reiniciar DARZALEX® SC (ver sección Dosificación y administración).

Neutropenia/Trombocitopenia

Daratumumab 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® SC para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. En pacientes de bajo peso corporal que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC, se observaron tasas mayores de neutropenia; sin embargo, esto no se asoció con tasas mayores de infecciones graves. 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 que se encuentra en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba indirecta de Coombs. La prueba indirecta de Coombs positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última administración de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC 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 daratumumab. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX® SC y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX® SC. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX® SC, suspender el tratamiento con DARZALEX® SC y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEX® SC en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de DARZALEX® SC 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 DARZALEX® SC durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con DARZALEX® SCM.

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 DARZALEX® SC 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 DARZALEX® SC, 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

DARZALEX® SC 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.

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.

Experiencia con DARZALEX® SC (daratumumab subcutáneo)

Los datos de seguridad de la formulación subcutánea (SC) de DARZALEX® SC (1800 mg) se establecieron en 1056 pacientes con mieloma múltiple (MM), incluyendo 260 pacientes de un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3012) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia, 351 pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado candidatos para trasplante de un estudio de fase 3 con control activo (Estudio MMY3014) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd), y tres estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia (N = 31; MMY1004 y MMY1008) y MMY2040 en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 67), lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 65) o bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd, n = 67).

Monoterapia: mieloma múltiple en recaída/refractario

MMY3012, un estudio aleatorizado de fase 3 comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg) frente a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. La duración media del tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC fue 5.5 meses (rango: 0.03 a 19.35 meses) y 6.0 meses (rango: 0.03 a 16.69 meses) para daratumumab intravenoso. Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron infecciones del tracto respiratorio superior. La neumonía fue la única reacción adversa grave que ocurrió en $\geq 5\%$ de los pacientes (6% IV frente a 6% SC).

La Tabla 6 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC o daratumumab intravenoso en el estudio MMY3012.

Tabla 6: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY3012

Sistema de clasificación de órganos	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	13	2	0	34	5	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	15	1	0	12	<1	0
Náuseas	9	0	0	12	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	14	<1	0	14	1	0
Fatiga	12	1	0	11	1	0
Escalofríos	6	<1	0	12	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	30	1	0	25	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	11	<1	0	7	0	0
Dolor de espalda	11	2	0	14	3	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	5	0	0	10	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^c	10	1	0	16	0	0
Disnea ^d	6	1	0	11	1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^e	6	4	0	10	7	0

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

^a Incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión

^b Sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, faringitis estreptocócica, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.

^c Tos, tos productiva

^d Disnea, disnea de esfuerzo.

^e Incremento de la presión arterial, hipertensión.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 7.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3012

	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	43	15	0	41	17	0
Trombocitopenia	45	12	4	47	8	7
Leucopenia	66	18	1	59	11	2
Neutropenia	56	17	3	47	8	3
Linfopenia	60	28	8	56	27	9

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

Terapias combinadas en mieloma múltiple

Tratamiento combinado en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticados candidatos para trasplante: D-VRd

MMY3014 fue un estudio, abierto, aleatorizado y controlado con activo, de fase 3, que comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que eran candidatos para el trasplante. La mediana de la duración del tratamiento fue 45.7 meses (0.49 a 54.3 meses) para el grupo D-VRd y 42.2 meses (0.07 a 53.9 meses) para el grupo VRd.

Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) fueron diarrea, neuropatía sensorial periférica, COVID-19, estreñimiento, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, insomnio, astenia, tos, fatiga, erupción cutánea, dolor de espalda, edema periférico y náuseas. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VRd en comparación con el grupo VRd fueron neumonía (D-VRd: 20 % frente a VRd: 10 %), COVID-19 (D-VRd: 8 % frente a VRd: 4%) y fibrilación auricular (D-VRd: 3% frente a VRd: 1%).

La Tabla 8 a continuación resume las reacciones adversas en el estudio MMY3014.

Tabla 8: Reacciones adversas notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes del grupo D-VRd; Conjunto de análisis de seguridad (estudio 54767414MMY3014)

	D-VRd				VRd			
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Conjunto de análisis: seguridad	351				347			
Trastornos gastrointestinales								
Dolor abdominal ^a	19	1	0	0	18	<1	0	0
Estreñimiento	34	2	0	0	34	2	0	0
Diarrea	61	11	0	0	54	8	0	0
Náuseas	20	1	0	0	17	1	0	0
Vómitos	11	1	0	0	8	1	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración								
Fatiga ^b	48	6	0	0	49	8	0	0
Edema ^c	26	1	<1	0	24	1	0	0
Pirexia	32	2	0	0	31	3	0	0
Trastornos hepatobiliares								
Hepatotoxicidad ^d	21	8	1	0	19	5	1	0
Infecciones e infestaciones								
Bronquitis ^e	20	1	0	0	12	<1	0	0
COVID-19 ^f	38	5	<1	1	25	2	0	<1
Neumonía ^g	27	15	1	0	17	8	1	1
Infección de las vías respiratorias superiores ^h	60	5	0	0	49	4	0	0
Infección de las vías urinarias	10	1	0	0	8	<1	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Artralgia	18	<1	0	0	20	0	0	0
Espasmos musculares	19	1	0	0	16	<1	0	0
Dolor musculoesquelético ⁱ	40	1	0	0	38	1	0	0
Trastornos del sistema nervioso								
Parestesia	13	1	0	0	12	<1	0	0
Neuropatía periférica ^j	58	6	<1	0	57	5	<1	0
Trastornos psiquiátricos								
Insomnio	27	2	0	0	18	2	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^k	26	<1	0	0	17	0	0	0
Disnea ^l	12	<1	0	0	9	1	<1	0
	D-VRd				VRd			
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Erupción cutánea ^m	33	5	0	0	38	7	<1	0

Clave: VRd = borteomib (VELCADE®) + lenalidomida + dexametasona; D-VRd = daratumumab + borteomib (VELCADE®) + lenalidomida + dexametasona

^a Dolor abdominal incluye molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^b Fatiga incluye astenia y fatiga.

^c Edema incluye hinchazón ocular, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón periférica e hinchazón facial.

^d Hepatotoxicidad incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, lesión hepática inducida por fármacos, citólisis hepática, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, ictericia, hepatopatía y prueba de función hepática anormal.

^e Bronquitis incluye bronquiolitis, bronquitis, bronquitis bacteriana, bronquitis viral y bronquitis por virus respiratorio sincitial.

^f COVID-19 incluye COVID-19, neumonía por COVID-19 y síndrome postagudo de COVID-19.

^g Neumonía incluye aspergilosis broncopulmonar, infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por *Haemophilus*, neumonía influenza, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por *Legionella*, neumonía viral parainfluenzae, neumonía neumocócica, neumonía viral respiratoria sincitial, neumonía estreptocócica y neumonía viral.

^h Infecciones de las vías respiratorias superiores incluyen sinusitis aguda, rinitis bacteriana, faringitis fúngica, influenza H1N1, influenza, enfermedad pseudogripal, laringitis, laringitis viral, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis oral, candidiasis orofaríngea, infección por el virus parainfluenzae, faringitis, moniliasis respiratoria, infección por el virus respiratorio sincitial, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección bacteriana de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, rinitis viral, amigdalitis viral e infección viral de las vías respiratorias superiores.

ⁱ Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, dolor en el flanco, dolor inguinal, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco y dolor en las extremidades.

^j Neuropatía periférica incluye neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

^k Tos incluye tos ferina y tos productiva.

^l Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^m Erupción cutánea incluye erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, erupción cutánea tóxica y erupción cutánea vírica.

Dado que la determinación de las reacciones adversas se ha basado en el redondeo al número entero más cercano, algunos términos preferentes pueden aparecer entre el 9.5 % y <10 % en esta tabla, donde el redondeo se basa en un decimal.

Los eventos adversos se informan utilizando MedDRA versión 26.0.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoran durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 9.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3014

	D-VRd (N=351)			VRd (N=347)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Leucopenia	97	42	16	94	27	11
Neutropenia	97	47	28	94	44	21
Linfopenia	94	54	22	83	41	9
Trombocitopenia	93	22	16	90	19	11
Anemia	47	9	0	48	8	0

Clave: D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; VRd= bortezomib-lenalidomida-dexametasona

Tratamientos combinados: D-VMP, D-Rd, D-VRd, D-Kd

MMY2040 fue un estudio abierto de la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán, prednisona (D-VMP) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante, en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en pacientes con MM en recaída o refractario y en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que son aptos para trasplante. La duración media del tratamiento fue la siguiente: 10.6 meses (0.36 a 13.17 meses) para D-VMP; 11.1 meses (0.49 a 13.57 meses) para D-Rd; 2.6 meses (0.46 a 3.91 meses) para D-VRd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, pirexia, fatiga, astenia, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, dolor de espalda, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, insomnio, tos, hipertensión, dolor de cabeza, edema periférico y disnea. Las reacciones adversas graves reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (9% D-VMP; 12% D-Rd; 1% D-VRd); pirexia (6% D-VMP; 5% D-Rd; 6% D-VRd), influenza (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd) y diarrea (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd).

La Tabla 10 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC en el Estudio MMY2040.

Tabla 10: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY2040

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=67)		D-Rd (N=65)		D-VRd (N=67)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales						
Estreñimiento	37	0	26	2	39	0
Náuseas	36	0	12	0	18	1
Diarrea	33	3	45	5	24	1
Vómitos	21	0	11	0	12	1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	34	0	23	2	36	1
Astenia	24	3	29	3	15	0
Fatiga	13	0	25	2	28	4
Edema periférico ^a	13	1	18	3	19	0
Eritema en el lugar de la inyección	7	0	0	0	13	0
Escalofríos	4	0	5	0	12	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	39	0	43	3	13	0
Bronquitis ^c	16	0	14	2	3	0
Neumonía ^d	13	7	20	14	6	3
Infección del tracto urinario	9	1	11	0	1	1
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	15	1	6	0	3	0
Hipocalcemia	7	1	11	0	7	0
Hiperglicemia	1	1	12	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	21	3	14	0	10	0
Dolor de pecho musculoesquelético	12	0	6	0	3	0
Espasmos musculares	3	0	31	2	6	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	34	1	17	2	42	3
Mareo	10	0	9	0	9	0
Dolor de cabeza	9	0	6	0	10	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	22	3	17	5	18	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^e	24	0	14	0	7	0
Disnea ^f	4	0	22	3	16	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción	13	0	9	0	13	0
Prurito	12	0	3	0	6	1

Trastornos vasculares						
Hipertensión ^g	13	6	2	2	1	1

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab SC=daratumumab subcutáneo.

^a Edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^b Nasofaringitis, faringitis, infección por virus respiratorio sincitial, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior

^c Bronquitis, Bronquitis viral

^d Infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana

^e Tos, tos productiva

^f Disnea, disnea de esfuerzo

^g Incremento de la presión arterial, hipertensión

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 11.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY2040

	D-VMP (N=67)			D-Rd (N=65)			D-VRd (N=67)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	48	19	0	45	8	0	37	4	0
Trombocitopenia	93	28	13	86	8	2	75	10	4
Leucopenia	96	37	15	94	25	9	84	22	3
Neutropenia	88	33	16	89	37	15	67	27	4
Linfopenia	93	58	25	82	46	12	90	40	12

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab SC=Daratumumab subcutáneo.

Experiencia con terapias combinadas de daratumumab intravenoso

Se ha establecido la seguridad de daratumumab intravenoso (IV) (16 mg / kg) en 1910 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1772 pacientes de cinco estudios controlados con activo de fase 3 que recibieron daratumumab IV en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 283; MMY3003), bortezomib y dexametasona (D-Vd, n = 243; MMY3004), bortezomib, melfalan y prednisona (D-VMP, n = 346; MMY3007), o lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 364; MMY3008) o bortezomib, talidomida and dexametasona (D-VTd, n=536; MMY3006) y dos estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron daratumumab IV en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd, n = 103; MMY1001) o en combinación con lenalidomida y dexametasona (n = 35).

Las reacciones adversas en la Tabla 12 reflejan la exposición a daratumumab IV durante una mediana de duración del tratamiento de la siguiente manera:

- MMY3008: 25.3 meses (rango: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 21.3 meses (rango: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3007: 14.7 meses (rango: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib, melfalán-prednisona (D-VMP); 12 meses (rango: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo VMP.
- MMY3003: 13.1 meses (rango: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 12.3 meses (rango: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3004: 6.5 meses (rango: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (D-Vd); 5.2 meses (rango: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd).

Además, las reacciones adversas descritas en la Tabla 12 reflejan la exposición a daratumumab IV hasta el día 100 después del trasplante en un estudio de fase 3 controlado con activo MMY3006 (ver sección Estudios clínicos). La mediana de la duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 meses (rango: 7.0 a 12.0 meses) para el grupo D-VTd y 8.7 meses (rango: 6.4 a 11.5 meses) para el grupo VTd.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, astenia, náuseas, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, vómitos, espasmos musculares, artralgia, dolor de espalda, escalofríos, pirexia, mareos, insomnio, tos, disnea, edema periférico, neuropatía sensorial periférica, bronquitis, neumonía e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor del 2% en los grupos de daratumumab IV fueron neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, edema pulmonar, influenza, pirexia, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos un 5% de mayor frecuencia en el grupo de daratumumab IV (16 mg/kg) observadas en al menos un estudio clínico aleatorizado.

Sistema de clasificación de órganos	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004	
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237
Reacciones adversas										
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	41	0	28	0	35	0	48	0	45	0
Infecciones e infestaciones										
Bronquitis ^b	29	21	15	8	20	13	14	13	12	6
Neumonía ^c	26	14	16	6	11	7	19	15	16	14
Infección del tracto respiratorio superior ^d	52	36	38	22	27	17	60	42	38	25
Infección del tracto urinario	18	10	8	3	3	4	5	4	5	3

Trastornos del metabolismo y de la nutrición										
Disminución del apetito	22	15	12	13	7	7	11	10	9	5
Hiperglicemia	14	8	6	4	1	2	9	7	9	8
Hipocalcemia	14	9	6	5	1	2	6	4	4	5
Trastornos del sistema nervioso										
Dolor de cabeza	19	11	7	4	8	8	13	7	10	6
Parestesia	16	8	5	5	22	20	5	4	5	6
Neuropatía sensorial periférica	24	15	28	34	59	63	8	7	47	38
Trastornos vasculares										
Hipertensión ^e	13	7	10	3	10	5	8	2	9	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos										
Tos ^f	30	18	16	8	17	9	30	15	27	14
Disnea ^g	32	20	13	5	19	16	21	12	21	11
Edema pulmonar ^h	1	0	2	<1	0	<1	2	1	0	1
Trastornos gastrointestinales										
Estreñimiento	41	36	18	18	51	49	29	25	20	16
Diarrea	57	46	24	25	19	17	43	25	32	22
Náuseas	32	23	21	21	30	24	24	14	14	11
Vómitos	17	12	17	16	16	10	17	5	11	4
Trastornos musculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo										
Dolor de espalda	34	26	14	12	11	10	18	17	14	10
Espasmos musculares	29	22	2	3	5	7	26	19	8	2
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración										
Astenia	32	25	12	12	32	29	16	13	9	16
Resfriado	13	2	8	2	9	4	6	3	5	1
Fatiga	40	28	14	14	13	16	35	28	21	24
Edema periférico ⁱ	41	33	21	14	32	29	18	16	22	13
Pirexia	23	18	23	21	26	21	20	11	16	11

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd= Bortezomib-dexametasona

^a Incluye términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la infusión.

^b Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis bacteriana, bronquitis crónica, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, bronquitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis

^c Neumonía atípica, bronconeumonía, aspergilosis broncopulmonar, neumonía intersticial idiopática, neumonía lobar, infección pulmonar, infección por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía hemofílica, neumonía influenzal, neumonía por klebsiella, neumonía por legionella, neumonía viral por parainfluenza, neumonía neumocócica, neumonía pseudomónica, neumonía respiratoria sincitial viral, neumonía estafilocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, micosis pulmonar, sepsis pulmonar.

^d Sinusitis aguda, amigdalitis aguda, rinitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, laringitis viral, infección por Metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis estreptocócica, moniliasis respiratoria, infección por el virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, faringitis, faringitis estafilocócica, amigdalitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Incremento de la presión arterial, hipertensión.

^f Tos alérgica, tos, tos productiva.

^g Disnea, disnea de esfuerzo.

^h Congestión pulmonar, edema pulmonar.

ⁱ Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante los estudios del tratamiento combinado de daratumumab IV se describen en la Tabla 13.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (cualquier grado) en los estudios de daratumumab IV

	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004	
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237
Anemia	47	57	47	50	36	35	52	57	48	56
Trombocitopenia	67	58	88	88	81	58	73	67	90	85
Neutropenia	91	77	86	87	63	41	92	87	58	40
Linfopenia	84	75	85	83	95	91	95	87	89	81
Leucopenia	90	82	94	94	82	57	92	81	72	48

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd=Bortezomib-dexametasona;

Reacciones relacionadas a la infusión

En los estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=1249) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 7.6% con la primera inyección de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg, semana 1), 0.3% con la inyección de la semana 2 y 1.0% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRI de grado 3 y 4 en el 0.7% y 0.1% de los pacientes, respectivamente.

Los signos y síntomas de las RRI pueden incluir síntomas respiratorios, como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias, así como pirexia, dolor de pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Ocurrieron reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia (ver sección Advertencias y Precauciones).

Reacciones en el lugar de la inyección (ISRs, por sus siglas en inglés)

En estudios clínicos (N=1249) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 6.6%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. La ISR más comunes (>1%) fue eritema.

Infecciones

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron monoterapia con daratumumab, la incidencia general de las infecciones fue similar entre la formulación SC de DARZALEX® SC (52.9%) y los grupos de daratumumab IV (50.0%). Las infecciones de Grado 3 o 4 también ocurrieron con frecuencias similares entre la formulación SC de DARZALEX® SC (11.7%) y daratumumab IV (14.3%). La mayoría de las infecciones fueron manejables y rara vez llevaron a la discontinuación del tratamiento. La neumonía fue la infección de Grado 3 o 4 reportada con más frecuencia en los estudios. En estudios controlados con activo, ocurrieron discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones mortales se debieron principalmente a neumonía y sepsis.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada de daratumumab intravenoso, se reportaron las siguientes infecciones:

- Infecciones de Grado 3 o 4:

o Estudios de pacientes en recaída/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 28%, Rd: 23%, D-Pd: 28%; D-Kda: 36%, Kda: 27%; D-Kdb: 21%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m² se administró dos veces a la semana

b donde carfilzomib 20/70 mg/m² se administró una vez a la semana

o Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; D-Rd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

• Infecciones de Grado 5 (fatal)

o Estudios de pacientes en recaída/refractarios: D-Vd: 1%, Vd: 2%; D-Rd: 2%, Rd: 1%; D-Pd: 2%; D-Kda: 5%, Kda: 3%; D-Kdb: 0%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m² se administró dos veces a la semana

b donde carfilzomib 20/70 mg/m² se administró una vez a la semana

o Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; D-Rd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia de combinación con la formulación SC de DARZALEX® SC, se reportó lo siguiente:

• Infecciones de Grado 3 o 4: D-VRd: 35%, VRd: 27%

• Infecciones de Grado 5 (Fatal): D VRd: 2%, VRd: 3%

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 14.

Tabla 14: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%), reactivación del virus de la hepatitis B (<1%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)
Trastornos del sistema inmune
Hipogammaglobulinemia ^c (2%)

^a Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

^b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa

^c Hipogammaglobulinemia, inmunoglobulina G disminuida en sangre, inmunoglobulinas disminuidas.

Otras poblaciones especiales

Ancianos

De los 4107 pacientes que recibieron daratumumab (n=1291 SC; n=2816 IV) a la dosis recomendada, el 37% tenía de 65 a menos de 75 años y el 14% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basada en la edad. La incidencia de reacciones adversas severas fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas y Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractarios (n=2042), 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 aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=777), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue neumonía. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que son candidatos para un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 351), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años de edad) fue neumonía. Entre los pacientes con amiloidosis de cadena ligera recientemente diagnosticada (n = 193), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fue la neumonía.

Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a lo descrito anteriormente, las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 15. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$
Muy raro	$< 1/10\ 000$, incluyendo reportes aislados
Desconocido	la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

En la Tabla 15, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

Tabla 15: Reacciones adversas posteriores a la comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacción anafiláctica	Raro
Infecciones e infestaciones COVID-19	Muy frecuente

Sobredosis

Síntomas y signos

No ha habido experiencia de sobredosificación en los estudios clínicos con la formulación

subcutánea de DARZALEX® SC.

Tratamiento

No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis por DARZALEX® SC. En el caso de una sobredosis, el paciente debe ser monitoreado por cualquier signo o síntoma de efectos adversos y se debe instituirse inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión CCDS 17 Ene 2024 allegados mediante Radicado No. 20251154264.

3.4.2.4 BLINCYTO® 38,5 mcg/Vial

Expediente : 20112074
Radicado : 20241080491 / 20251090934 / 20251157671
Fecha : 13/06/2025
Interesado : Amgen Manufacturing Limited LLC

Composición: Cada 3,08 mL / vial reconstituido contiene blinatumomab 38,5 mcg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Blinicyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0.1%.

Pediatría:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Blinicyto está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025006978 emitido mediante Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.4.2.3, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir e Inserto versión RPI_CDSv18 de marzo de 2025, allegado mediante radicado No. 20251157671

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2025006978 emitido mediante Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.4.2.3, para continuar con la aprobación de modificación de indicaciones, dosificación y reacciones adversas, y aprobación de información para prescribir / inserto versión RPI_CDSv18 de marzo de 2025, allegados mediante radicado No. 20251157671, para el medicamento Blincyto® 38,5 mcg/Vial, principio activo blinatumomab

El requerimiento realizado estuvo relacionado con allegar estudios clínicos que justifiquen la utilidad de blinatumomab en la indicación *“tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo, filadelfia positivo, como parte de la fase de consolidación en pacientes adultos y pediátricos”*.

El interesado aclara que, de acuerdo con lo indicado en el Radicado No. 20251090934 de 7 de abril de 2025, no allegará estudios clínicos que justifiquen la utilidad del medicamento en esta indicación y que en virtud de la información analizada por la Sala donde indican los resultados favorables de los estudios fase 3 en pacientes que expresaron cromosoma filadelfia negativo en la etapa de consolidación, solicita la aprobación de la indicación ajustada así: *“Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo como parte de la fase de consolidación en pacientes adultos y pediátricos”*.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de indicaciones, dosificación y reacciones adversas, así:

Indicaciones aprobadas:

- Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes adultos en recaída o refractaria.
- Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.
- Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0,1% en pacientes adultos y pediátricos.

192

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo como parte de la fase de consolidación en pacientes adultos y pediátricos.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad

Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto.

Precauciones y Advertencias Especiales de Uso

Eventos Neurológicos incluido el Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunoelectoras (ICANS)

Se han observado eventos neurológicos incluido el ICANS en pacientes que reciben Blincyto. Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana del tiempo para el primer evento fue dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento con Blincyto y la mayoría de los eventos se resolvieron. Con poca frecuencia, un evento neurológico dio como resultado la suspensión del tratamiento. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos incluido el ICANS. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Infecciones

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteremia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada.

Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente [ver Dosis y Administración].

Blincyto debe prepararse por personal entrenado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter [ver Dosis y Administración].

Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náusea; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar Blincyto (ciclo 1, días 1 al 7) a la dosis de inicio recomendada en la Tabla 1. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Reacciones a la Infusión

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) [ver Reacciones Adversas].

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos

eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo subdosificación y sobredosis) [ver Dosis y Administración].

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Recaída a CD19 Negativo

Se ha reportado LLA de precursores de células B con recaída a CD19 negativo en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. Blincyto no se recomienda en pacientes con enfermedad con CD19 negativo, incluidos aquellos que han recaído con la enfermedad con CD19 negativo después de la terapia anti-CD19 anterior. Se debe prestar especial atención a la evaluación de la expresión de CD19 durante el análisis de la médula ósea.

Cambio de Linaje de la LLA a Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Se ha reportado cambio de linaje de la LLA a LMA en pacientes que recibieron Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. Los pacientes que presentan anormalidades inmunofenotípicas y/o citogenéticas documentadas en el diagnóstico inicial de LLA de precursores de células B deben ser evaluados cuidadosamente en busca de la presencia de LMA, ya que están predispuestos a un cambio de linaje a LMA.

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. No se espera que Blincyto afecte las actividades de la enzima CYP450 [ver Propiedades Farmacocinéticas].

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después de la terapia con Blincyto. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Blincyto, durante el tratamiento, y hasta la recuperación del rango normal de linfocitos B posterior al último ciclo de Blincyto.

Poblaciones Especiales

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Blincyto en mujeres embarazadas. En un estudio de desarrollo de toxicidad en ratones utilizando una molécula sustituta de murino, no hubo hallazgos de toxicidad materna, embriotoxicidad, o teratogenicidad. Las reducciones esperadas de células B y T se observaron en ratones en gestación, pero no se evaluaron los efectos hematológicos en fetos.

Los estudios en animales no siempre predicen la respuesta en humanos. Por lo tanto, no se conoce si Blincyto puede producir daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas y Blincyto debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial es mayor al riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante y por al menos 48 horas posteriores al tratamiento con Blincyto.

Debido a la posibilidad de reducción de linfocitos B en infantes después de la exposición a Blincyto durante el embarazo, se debe monitorizar el nivel de linfocitos B en el infante antes de administrar vacunas de virus vivos.

Las vacunas de virus vivos pueden administrarse cuando el nivel de linfocitos B se encuentre dentro del rango normal.

Lactancia

Se desconoce si Blincyto está presente en leche materna. Debido al potencial de Blincyto para producir efectos adversos en niños, se debe interrumpir la lactancia durante y por al menos 48 horas posteriores al tratamiento con Blincyto.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de Blincyto en la fertilidad. No se presentaron efectos en los órganos reproductivos de los ratones macho y hembra en estudios de toxicidad de 13 semanas con la molécula sustituta de murino.

Población Pediátrica

Se estableció la seguridad y eficacia de Blincyto en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo en tres estudios abiertos: un estudio de un solo brazo Fase 1/2 (Estudio 7, MT103-205), un estudio aleatorizado y controlado de Fase 3 (Estudio 6, 20120215) y un estudio aleatorizado de Fase 3 en pacientes pediátricos en su primera recaída de LLA de células B infantil en el Estudio 8 (AALL1331).

En el estudio de un solo brazo, abierto, fase 1/2 (Estudio 7, MT103-205) de 93 pacientes pediátricos, 70 pacientes (de 7 meses a 17 años de edad) recibieron la dosis recomendada [ver Datos Clínicos (5.1.1)]. Para cada ciclo de tratamiento, Blincyto se administró como una infusión intravenosa continua durante 28 días (4 semanas) seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Blincyto fue administrado a 5 mcg/m²/día en los Días 1 a 7 (semana 1) y a 15 mcg/m²/día en los Días 8 a 28 (semanas 2 a 4) del ciclo 1; y a 15 mcg/m²/día en los Días 1 a 28 de los ciclos subsecuentes. Inmediatamente antes del inicio de la terapia, (Día 1 del ciclo 1), se premedicó a los pacientes con 10 mg/m² de dexametasona por vía oral o intravenosa entre 6 y 12 horas antes del tratamiento, seguidos de 5 mg/m² de dexametasona por vía oral o intravenosa dentro de los 30 minutos previos al inicio de la infusión.

En la fase de evaluación de la dosis del Estudio 7, un paciente experimentó un evento de insuficiencia cardíaca mortal en el contexto del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) potencialmente mortal y del síndrome de lisis tumoral (SLT), a una dosis de 30 mcg/m²/día

(superior al máximo tolerado/recomendado) [ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas].

En el estudio aleatorizado, controlado, abierto y de Fase 3 (Estudio 6, 20120215) en pacientes pediátricos (de 1 a 18 años) con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, se inscribió a 111 pacientes.

Había pacientes con LLA de precursores de células B con EMR positiva (nivel de EMR $\geq$ 10-3) en el momento de la aleatorización. Después de la inducción y de dos bloques de quimioterapia de consolidación, 54 pacientes recibieron la dosis recomendada de Blincyto como parte de la terapia de consolidación, y 57 pacientes recibieron quimioterapia de consolidación SOC [ver Datos Clínicos (5.1.1)]. Se administró un ciclo de Blincyto como una infusión intravenosa continua durante 28 días (4 semanas). Blincyto se administró a 15 mcg/m²/día (sin exceder 28 mcg/día) en los Días 1 a 28 (semanas 1 a 4) a los pacientes con < 25% de blastos en médula ósea.

Inmediatamente antes del inicio de la terapia con Blincyto el Día 1, se administraron 5 mg/m² de dexametasona por vía oral o intravenosa a los pacientes en tratamiento con blinatumomab.

El perfil de seguridad de Blincyto en el Estudio 6 (20120215) es consistente con aquel de la población con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria estudiada.

En el estudio Fase 3, aleatorizado, controlado y abierto (Estudio 8, AALL1331) en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (de $\geq$ 1 a < 31 años) con primera recaída de leucemia linfoblástica aguda de células B infantil, se inscribió a 669 pacientes. Después de completar un bloque de terapia de inducción, 228 pacientes pediátricos y adultos jóvenes continuaron recibiendo quimioterapia, mientras que 230 pacientes comenzaron un tratamiento con Blincyto seguido de terapia con células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) planificada o con quimioterapia más Blincyto; 23 pacientes recibieron blinatumomab de rescate debido a fracaso del tratamiento después de la terapia del Bloque 1 de inducción. En total, 253 pacientes pediátricos y adultos jóvenes recibieron Blincyto. Blincyto se administró como infusión intravenosa continua de 28 días a 15 mcg/m²/día.

Entre treinta y sesenta minutos antes del inicio de la terapia con Blincyto el Día 1 del ciclo 1, se premedicó a los pacientes con 5 mg/m² de dexametasona por vía oral o intravenosa. El perfil de seguridad para los pacientes pediátricos tratados con Blincyto en este estudio fue coherente con los resultados de seguridad informados en estudios anteriores sobre Blincyto.

Población Geriátrica

Generalmente, la seguridad y eficacia fueron similares entre pacientes de edad avanzada ($\geq$ 65 años de edad) y pacientes menores de 65 años tratados con Blincyto. Sin embargo,

los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a eventos neurológicos serios tales como trastorno cognitivo, encefalopatía, y confusión.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales usando Blincyto en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales usando Blincyto en pacientes con insuficiencia renal [ver Propiedades Farmacocinéticas].

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Blincyto sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Sin embargo, dado el riesgo potencial de eventos neurológicos, los pacientes recibiendo Blincyto deben abstenerse de conducir, de realizar tareas o actividades peligrosas tales como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante la administración de Blincyto. Se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de experimentar eventos neurológicos.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos Clínicos

Pivotales

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1, 00103311).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), No Frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), Raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), Muy raro ($< 0,01\%$)].

Reacción Adversa	Blinicyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia ¹	Muy Frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy Frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia ³	Muy Frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia ⁴	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis ⁵	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia ⁶	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematológica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos									
Taquicardia ⁷	Muy Frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									
Pirexia ⁸	Muy Frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema ⁹	Muy Frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico ¹⁰	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares									
Hiperbilirrubinemia ¹¹	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy Frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy Frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy Frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy Frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy Frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión ¹²	Muy Frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones									
Aumento de enzimas hepáticas ¹³	Muy Frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)

Reacción Adversa	Blinicyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Disminución de inmunoglobulinas ¹⁴	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy Frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy Frecuente	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea ¹⁹	Muy Frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblor ¹⁹	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo ¹⁹	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia ¹⁹	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia ¹⁹	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia ¹⁹	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria ¹⁹	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones ¹⁹	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia ¹⁹	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo ¹⁹	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía ¹⁹	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla ¹⁹	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio ¹⁹	Muy Frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión ¹⁹	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación ¹⁹	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy Frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea ¹⁵	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo									
Erupción ¹⁶	Muy Frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión ¹⁷	Muy Frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión ¹⁸	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCT), versión 4.0.

1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
8. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.
19. Los eventos pueden representar un ICANS.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2, MT103-211).

LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos

El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4, 20120216) y LLA con EMR positiva (Estudio 5, MT103-203) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1, 00103311).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto [en los Estudios 6 (20120215) y 7 (MT103-205)] fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos. Además, los tipos y las frecuencias de los eventos adversos para los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B con EMR positiva en el Estudio 6 (20120215) fueron similares a los informados en este estudio para la población general con LLA de precursores de células B pediátrica de alto riesgo en la primera recaída.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica (Estudio 7, MT103-205) comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1, 00103311) fueron:

Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia ¹	Muy Frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	24 (34,3)
Leucopenia ³	Muy Frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia ⁴	Muy Frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión ⁵	Muy Frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		
Incremento del peso	Muy Frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión ⁶	Muy Frecuente	18 (25,7)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

¹ Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.

² Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.

³ Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.

⁴ Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.

⁵ Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

⁶ Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de Células B en la Fase de Consolidación

Los resultados de seguridad del Estudio 6 (20120215), el Estudio 8 (AALL1331) y el Estudio 9 (E1910) para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con LLA de precursores de células B en la fase de consolidación coincidieron con el perfil de seguridad conocido de Blincyto.

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), No Frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), Raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), Muy Raro ($< 0,01\%$)].

En el Estudio 9 (E1910), las reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia de incidencia $\geq 10\%$ para cualquier grado o con una diferencia de incidencia $\geq 5\%$ para el Grado 3 o superior en el brazo con Blincyto y el brazo con el SOC se resumen en la siguiente tabla [ver Datos Clínicos].

Reacción Adversa ^a	Brazo con Blincyto (N = 147)		
	Frecuencia CIOMS (de cualquier grado)	Cualquier grado ^b n (%)	$\geq$ Grado 3 ^b n (%)
Trastornos del sistema nervioso			
Temblores	Muy frecuente	30 (20,4)	5 (3,4) ^c
Encefalopatía	Muy frecuente	17 (11,6)	9 (6,1)
Trastornos del sistema inmunitario			
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy frecuente	23 (15,6)	6 (4,1) ^c
Lesiones, intoxicación y complicaciones derivadas del procedimiento			
Reacciones asociadas a la infusión	Muy frecuente	60 (40,8)	30 (20,4)
Desórdenes vasculares			
Hipertensión	Muy frecuente	16 (10,9) ^d	12 (8,2)
Infecciones e infestaciones			
Infecciones: patógenos no especificados	Muy frecuente	49 (33,3) ^d	42 (28,6)

N = número de pacientes que tomaron, al menos, 1 dosis de las terapias especificadas en el protocolo en el brazo con Blincyto.

n = número de pacientes con reacciones adversas observadas.

^a Del periodo de la terapia de consolidación, incluidos los ciclos con Blincyto, los ciclos de consolidación, un TCM alogénico o eventos adversos tardíos con aparición hasta 30 días después de la última dosis de consolidación.

^b Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI, versión 4.0.

^c Los eventos se informaron con una diferencia del tratamiento inferior al 5%.

^d Los eventos se informaron con una diferencia del tratamiento inferior al 10%.

Experiencia Posterior a la Comercialización

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), No Frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), Raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), Muy raro ($< 0,01\%$), y No Conocido (no se puede estimar con los datos disponibles)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.
Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunoefectoras	No conocido	Se han notificado eventos serios.

* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).

** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblinatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico in vitro para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblinatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante in vitro. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

En general, la totalidad de la evidencia clínica respalda el hallazgo de que la presencia de anticuerpos antiblinatumomab no sugiere que Blincyto tenga un efecto clínico sobre la seguridad ni la efectividad.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

Nueva dosificación:

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Para los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del ciclo. Para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis

Pacientes pediátricos, excluidos aquellos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, y todos los pacientes adultos:

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Ciclo	El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	El Peso del Paciente es Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
Ciclo 1 de Inducción		

Ciclo	El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	El Peso del Paciente es Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
Días 1 al 7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día)
Días 8 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclo 2 de Inducción</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Continuación (Mantenimiento)</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída:

Se administra un ciclo de Blincyto durante 28 días de infusión intravenosa continua después de la inducción y dos bloques de quimioterapia de consolidación.

Ver Tabla 2 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente para los pacientes pediátricos.

Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto para Pacientes Pediátricos con LLA de Precursores de Células B de Alto riesgo en la Primera Recaída Posterior a la Quimioterapia de Inducción

Un Ciclo de Consolidación	Peso del Paciente	Peso del Paciente
	Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con 5 mg/m ² de dexametasona, con una dosis máxima de 20 mg, antes de la primera dosis de Blincyto en el primer ciclo, antes de una dosis escalonada (como el Día 8 del Ciclo 1) y cuando se reinicie una infusión después de una interrupción de 4 horas o más en el primer ciclo.

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos $\geq 50\%$ de blastos leucémicos en médula ósea o $> 15.000/\text{microlitro}$ de blastos leucémicos en sangre periférica.

Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión de Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas [ver Dosis y Administración].

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua, administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.

Ver la Tabla 3 para la dosis diaria recomendada.

Tabla 3. Dosis Recomendada de Blincyto para LLA de Precursores de células B con EMR positiva

Peso del Paciente	Ciclo(s) de Tratamiento	
	Días 1-28	Días 29-42
45 kg o más (dosis fija)	28 mcg/día	Intervalo libre de tratamiento de 14 días
Menos de 45 kg (dosis en función del ASC)	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej., dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.

Tratamiento de la LLA de Precursores de Células B en la Fase de Consolidación

Se recomienda la hospitalización durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todas las siguientes ocasiones en que se inicie y se reinicie un ciclo (p. ej., si el tratamiento se interrumpe por 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión de Blincyto se deben preparar para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas [ver Dosis y Administración].

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua con una velocidad de flujo constante mediante una bomba de infusión. Un ciclo único de tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes podrían recibir un tratamiento de consolidación de hasta 4 ciclos de Blincyto.

Para conocer la dosis diaria recomendada en función del peso del paciente, consulte la Tabla 4. Los pacientes con un peso mayor de 45 kg o igual reciben una dosis fija, y los pacientes con un peso inferior a 45 kg reciben una dosis que se calcula en función del área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 4. Dosis Recomendada de Blincyto para la LLA de precursores de células B en la Fase de Consolidación

Ciclo de Consolidación de Blincyto <i>Ciclos 1 al 4</i>	Pacientes con un peso de 45 kg o más <i>(dosis fija)</i>	Pacientes con un peso inferior a 45 kg <i>(dosis en función del ASC)</i>
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día <i>(no exceder 28 mcg/día)</i>
Días 29 al 42	Intervalo libre de tratamiento de 14 días	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes del tratamiento con Blincyto y durante este a fin de prevenir la recaída de LLA en el sistema nervioso central.

Se recomienda realizar la premedicación de la siguiente manera:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona de 20 mg por vía intravenosa 1 hora antes de la administración de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pacientes pediátricos	Premedicar con 5 mg/m ² de dexametasona, con una dosis máxima de 20 mg, antes de la primera dosis de Blincyto en el primer ciclo y cuando se reinicie una infusión después de una interrupción de 4 horas o más en el primer ciclo.

Ajustes de Dosis

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.

Toxicidad	Grado*	Pacientes con un Peso Mayor de 45 kg o Igual	Pacientes con un peso Inferior a 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos incluido el Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés)	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m ² /día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Toxicidad	Grado*	Pacientes con un Peso Mayor de 45 kg o Igual	Pacientes con un peso Inferior a 45 kg
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (Excluyendo Infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis) [ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso].

Cambio de la bolsa IV

La bolsa intravenosa debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

Blincyto se puede infundir durante 24 horas (sin conservantes), 48 horas (sin conservantes), 72 horas (sin conservantes) o 96 horas (sin conservantes). La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la preparación, reconstitución y administración de Blincyto:

- Ver la sección 4.2.8 para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa intravenosa antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas intravenosas y a los tubos intravenosos.
- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar la dosis recomendada.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice tubos intravenosos de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

Preparación y Administración de Blincyto como Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Reconstituir Blincyto con Agua para Inyección Estéril sin conservantes. No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

Para purgar el tubo intravenoso, utilice solo la solución en la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.

Reconstitución de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

1. Determine la cantidad de viales de Blincyto necesarios para una dosis y la duración de la infusión.

2. Reconstituya cada vial de Blincyto con 3 mL de Agua Estéril para Inyección sin conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa al polvo liofilizado.

La concentración resultante por vial de Blincyto es de 12,5 mcg/mL.

- **No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.**

3. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma.

- **No agite.**

4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla.

- **No utilizar si la solución está turbia o precipitada.**

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 5 y 6 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- **Tabla 5 para pacientes que pesan más de 45 kg o igual.**
- **Tabla 6 para pacientes que pesan menos de 45 kg.**

1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa intravenosa vacía. Si se utiliza una bolsa intravenosa preparada, asegúrese de que el volumen de la bolsa intravenosa sea de 270 mL, incluido cualquier sobrellenado de la bolsa. Los cálculos de la

dosis de Blincyto proporcionados en las Tablas 5 y 6 se basan en un volumen inicial de 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%.

2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.

3. Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución de Blincyto reconstituido en la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.

- Consulte la Tabla 5 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso mayor o igual a 45 kg.
- Consulte la Tabla 6 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso menor a 45 kg (dosis con base en la ASC).
- Deseche el vial que contiene Blincyto no utilizado.

4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo intravenoso a la bolsa intravenosa con un filtro estéril en línea de 0,2 micras. Asegúrese de que el tubo intravenoso es compatible con la bomba de infusión.

5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria.

6. Purgue el tubo intravenoso solo con la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto.

7. Almacene refrigerado entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata [ver Datos Farmacéuticos].

Tabla 5. Para Pacientes que Pesan más de 45 kg o Igual: Volúmenes para agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL	
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)			5,5 mL	
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	Blincyto Reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 mcg/día	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 mcg/día	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 mcg/día	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 mcg/día	5 mL/hora	5,2 mL	2
72 horas	9 mcg/día	3,3 mL/hora	2,5 mL	1
	28 mcg/día	3,3 mL/hora	8 mL	3
96 horas	9 mcg/día	2,5 mL/hora	3,3 mL	2
	28 mcg/día	2,5 mL/hora	10,7 mL	4

Tabla 6. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL	
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 mL	
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m²)*	Blincyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 mcg/m²/día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	0,7 mL	1
			1,4 – 1,49	0,66 mL	1
			1,3 – 1,39	0,61 mL	1
			1,2 – 1,29	0,56 mL	1
			1,1 – 1,19	0,52 mL	1
			1 – 1,09	0,47 mL	1
			0,9 – 0,99	0,43 mL	1
			0,8 – 0,89	0,38 mL	1
			0,7 – 0,79	0,33 mL	1
			0,6 – 0,69	0,29 mL	1
			0,5 – 0,59	0,24 mL	1
			0,4 – 0,49	0,2 mL	1

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL	
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 mL	
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m ²)*	Blinicyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	15 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
48 horas	5 mcg/m ² /día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	1,4 mL	1
			1,4 – 1,49	1,3 mL	1
			1,3 – 1,39	1,2 mL	1
			1,2 – 1,29	1,1 mL	1
			1,1 – 1,19	1 mL	1
			1 – 1,09	0,94 mL	1
			0,9 – 0,99	0,85 mL	1
			0,8 – 0,89	0,76 mL	1
			0,7 – 0,79	0,67 mL	1
			0,6 – 0,69	0,57 mL	1
			0,5 – 0,59	0,48 mL	1
			0,4 – 0,49	0,39 mL	1

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL	
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 mL	
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m ²)*	Blinicyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
48 horas	15 mcg/m ² /día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL	2
			1,4 – 1,49	3,9 mL	2
			1,3 – 1,39	3,7 mL	2
			1,2 – 1,29	3,4 mL	2
			1,1 – 1,19	3,1 mL	2
			1 – 1,09	2,8 mL	1
			0,9 – 0,99	2,6 mL	1
			0,8 – 0,89	2,3 mL	1
			0,7 – 0,79	2 mL	1
			0,6 – 0,69	1,7 mL	1
			0,5 – 0,59	1,4 mL	1
			0,4 – 0,49	1,2 mL	1
72 horas	5 mcg/m ² /día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL	
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 mL	
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m ²)*	Blincyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
72 horas	15 mcg/m ² /día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	6,3 mL	3
			1,4 – 1,49	5,9 mL	3
			1,3 – 1,39	5,5 mL	2
			1,2 – 1,29	5,1 mL	2
			1,1 – 1,19	4,7 mL	2
			1 – 1,09	4,2 mL	2
			0,9 – 0,99	3,8 mL	2
			0,8 – 0,89	3,4 mL	2
			0,7 – 0,79	3 mL	2
			0,6 – 0,69	2,6 mL	1
			0,5 – 0,59	2,2 mL	1
			0,4 – 0,49	1,8 mL	1
96 horas	5 mcg/m ² /día	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	2,8 mL	1
			1,4 – 1,49	2,6 mL	1
			1,3 – 1,39	2,4 mL	1
			1,2 – 1,29	2,3 mL	1
			1,1 – 1,19	2,1 mL	1
			1 – 1,09	1,9 mL	1
			0,9 – 0,99	1,7 mL	1
			0,8 – 0,89	1,5 mL	1
			0,7 – 0,79	1,3 mL	1
			0,6 – 0,69	1,2 mL	1
			0,5 – 0,59	0,97 mL	1
			0,4 – 0,49	0,78 mL	1

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL	
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 mL	
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m ²)*	Blincyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
96 horas	15 mcg/m ² /día	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	8,4 mL	3
			1,4 – 1,49	7,9 mL	3
			1,3 – 1,39	7,3 mL	3
			1,2 – 1,29	6,8 mL	3
			1,1 – 1,19	6,2 mL	3
			1 – 1,09	5,7 mL	3
			0,9 – 0,99	5,1 mL	2
			0,8 – 0,89	4,6 mL	2
			0,7 – 0,79	4 mL	2
			0,6 – 0,69	3,4 mL	2
			0,5 – 0,59	2,9 mL	2
			0,4 – 0,49	2,3 mL	1

* No se ha establecido la seguridad de la administración de Blincyto para un ASC de menos de 0,4 m².

Administración de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica y debe tener una alarma.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) para que se pueda purgar el tubo intravenoso y garantizar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de infusión final de Blincyto preparada de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
 - Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, o
 - Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas, o
 - Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas, o
 - Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas
- Administre la solución de infusión final de Blincyto preparada utilizando tubos intravenosos que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- **Nota Importante:** No lave la línea de infusión de Blincyto,, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las

bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, infunda Blincyto a través de un lumen exclusivo.

- Al final de la infusión, deseche cualquier resto de solución de Blincyto no utilizada en la bolsa intravenosa y los tubos intravenosos conforme con los requisitos locales.

Sobredosis

Se han observado sobredosis incluyendo un paciente que recibió 133 veces la dosis terapéutica recomendada de Blincyto administrada durante un corto periodo. Las sobredosis resultaron en reacciones adversas consistentes con las reacciones observadas a la dosis terapéutica recomendada e incluyeron fiebre, temblores y cefalea. En caso de sobredosis, la infusión debe interrumpirse temporalmente y los pacientes deben ser monitoreados [ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso]. Considerar el reinicio de Blincyto a una dosis terapéutica correcta [ver Dosis y Administración].

Condición de venta: con formula facultativa

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir / Inserto versión RPI_CDSv18 de marzo de 2025, allegados mediante Radicado No. 20251157671.

3.4.2.5 EVENITY® 90 mg/mL

Expediente : 20166381
Radicado : 20231022012 / 20231035129 / 20241177768
Fecha : 16/07/2024
Interesado : AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S

Composición: Caja por 2 jeringas prellenadas, cada una con 105 mg de romosozumab en 1,17mL de solución inyectable (90mg/mL). Una dosis del producto equivale a 2 jeringas prellenadas (1 dosis= 210mg)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Evenity está indicado como agente alternativo para pacientes posmenopáusicas con alto riesgo de fractura definido por una historia de fracturas o múltiples factores de riesgo de fractura por osteoporosis, quienes no responden o no toleran otras terapias.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024007460 emitido mediante Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto e Información para Prescribir versión 2, diciembre de 2022, allegado mediante radicado No. 20231035129
- PBER/PSUR número 9 para el producto Evenity®, periodo 8 de enero 2023 al 7 de enero 2024

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231022012 / 20231035129 / 20241177768 se presenta respuesta al Auto No. 2024007460 emitido con base en concepto del Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.1. para romosozumab solución inyectable 90 mg/mL (EVENTITY®), en la que se recomendaron diversos requerimientos de calidad y se conceptuó mantener la indicación aprobada así: *“como agente alternativo para pacientes posmenopáusicas con alto riesgo de fractura definido por una historia de fracturas o múltiples factores de riesgo de fractura por osteoporosis, quienes no responden o no toleran otras terapias”* y allegar información clínica adicional y PSUR actualizado para tener más elementos de análisis respecto a modificar la indicación así: *“...para pacientes posmenopáusicas con alto riesgo de fractura definido por una historia de fracturas o múltiples factores de riesgo de fractura por osteoporosis, quienes no responden o no toleran otras terapias”*.

En la respuesta el interesado argumenta que en el noveno PBRER/PSUR no se encontraron nuevas señales de seguridad y que no se evidencia incremento de eventos cardiovasculares luego de analizar los reportes de farmacovigilancia pasiva y activa y una revisión de literatura, que la información farmacológica del medicamento presenta información balanceada y clara en relación con la seguridad, incluida la cardiovascular; que en las agencias en que ha sido aprobado el medicamento no se ha incluido restricción como tratamiento alternativo; y señala que la indicación no es lugar para incluir restricciones adicionales de seguridad pues puede inducir a una interpretación equívoca del balance beneficio/riesgo y conducir a uso inadecuado.

Como información clínica adicional allega: 1) PBER/PSUR número 9 para el producto Evenity®, periodo 8 de enero 2023 al 7 de enero 2024, en que informa amplia exposición en estudios clínicos (más de 8.500 pacientes) y comercialmente 478809 pacientes año desde que inició su uso en práctica clínica. Sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad que cambien el perfil de beneficio/riesgo; 2) publicación científica (Stokar 2024) de estudio de cohorte que evaluó la seguridad cardiovascular de romosozumab versus análogos de hormona paratiroidea, en el que reporta menos eventos entre quienes recibieron romosozumab; 3) publicación (Huang 2023) que evaluó la eficacia y seguridad de romosozumab para el tratamiento de la fractura vertebral por compresión osteoporótica en mujeres posmenopáusicas evaluó comparación con otros tratamientos por medio de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en el que reporta ventajas

220

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de romosozumab e incremento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad y locales en el sitio de aplicación; y 4) informe de gestión cohorte de farmacovigilancia activa del titular para romosozumab, incluido programa en Colombia, y cuyos datos están incorporados en al PBRER/PSUR allegado, en el que no se encontraron nuevas señales de seguridad.

La Sala encuentra que, con base en la evidencia disponible, persiste incertidumbre sobre el aumento del riesgo cardiovascular con romosozumab y su relevancia clínica en el balance beneficio/riesgo en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura, como lo reconoce el propio interesado al incluirlo en el apartado de advertencias y precauciones y considera que la contraindicación “*antecedente de infarto o evento cerebrovascular*” es insuficiente para mitigar el incremento del riesgo cardiovascular, por lo cual, recomienda la indicación así:

Indicaciones:

- Evenity® está indicado para pacientes posmenopáusicas con alto riesgo de fractura definido por una historia de fracturas o múltiples factores de riesgo de fractura por osteoporosis y bajo riesgo cardiovascular, quienes no responden o no toleran otras terapias.

Adicionalmente, la Sala se permite recordar al interesado que, si bien tiene en cuenta los conceptos de agencias reguladoras de referencia, estos no son vinculantes. La Sala considera que incluir restricciones en las indicaciones de los medicamentos hace parte de la delimitación de aquellos en quienes se ha demostrado que el balance beneficio-riesgo es favorable, lo que contribuye al uso adecuado del medicamento.

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

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 YERVOY® 5 mg /mL

Expediente : 20031989
Radicado : 20231181431 / 20251202283
Fecha : 11/07/2023
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 5 mg de ipilimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Ipilimumab (Yervoy®) en combinación con nivolumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- Ipilimumab (Yervoy®) como monoterapia o en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).

Carcinoma de células renales (RCC):

- Ipilimumab (Yervoy®) en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Mesotelioma pleural maligno

- Ipilimumab (Yervoy®) en combinación con nivolumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irreseccable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$

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:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión Enero 2025, allegado mediante radicado No. 20251202283
- Inserto versión Enero 2025, allegado mediante radicado No. 20251202283

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Nueva dosificación
- Nuevas precauciones y advertencias
- Nuevas reacciones adversas
- Información de uso en poblaciones específicas

- Información para prescribir versión Enero 2025, allegado mediante radicado No. 20251202283
- Inserto versión Enero 2025, allegado mediante radicado No. 20251202283

Nueva dosificación:

Dosis recomendada

Las dosis recomendadas de YERVOY como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendadas de YERVOY como monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de YERVOY	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	3 mg/kg cada 3 semanas*	Máximo de 4 dosis

* Infusión intravenosa de 30 minutos.

Las dosis recomendadas de YERVOY en combinación con otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Remítase a la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con YERVOY para obtener información de la dosis recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis recomendadas de YERVOY en combinación con otros agentes terapéuticos*

Indicación	Dosis recomendada de YERVOY	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	3 mg/kg cada 3 semanas [‡] con nivolumab 1 mg/kg [‡]	En combinación con nivolumab por un máximo de 4 dosis o hasta una toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Después de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar nivolumab como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. [†]

Carcinoma de células renales avanzado	1 mg/kg cada 3 semanas [‡] con nivolumab 3 mg/kg [‡]	En combinación con nivolumab por un máximo de 4 dosis. Después de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar nivolumab como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. [†]
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 360 mg cada 3 semanas [‡] y quimioterapia con doblete de platino, según la histología, cada 3 semanas	En combinación con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad. [†]
		2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según la histología.

Indicación	Dosis recomendada de YERVOY	Duración de la terapia
Mesotelioma pleural maligno	1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 360 mg cada 3 semanas [‡]	En combinación con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años de tratamiento en pacientes sin progresión de la enfermedad.

* Consulte la Información de Prescripción de los agentes administrados en combinación con YERVOY para obtener información sobre las dosis recomendadas, según corresponda.

[†] Consulte la Información de Prescripción de nivolumab para obtener información sobre la dosis después de completar su uso en combinación con YERVOY.

[‡] Infusión intravenosa durante 30 minutos el mismo día.

Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas

No se recomiendan reducciones de dosis para YERVOY. En general, se debe suspender YERVOY en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune severas (Grado 3). Discontinuar permanentemente YERVOY por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune potencialmente mortales (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune recurrentes severas (Grado 3) que requieren tratamiento con inmunosupresores sistémicos, reacciones persistentes moderadas (Grado 2) o severas (Grado 3) que duran 12 semanas o más después de la última dosis de YERVOY (excluyendo las endocrinopatías), o incapacidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides. Las modificaciones de dosis de YERVOY o YERVOY en combinación con nivolumab por reacciones adversas que requieren un manejo distinto del indicado en estas guías generales se resumen en la Tabla 3.

Cuando YERVOY se administra en combinación con nivolumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto YERVOY como nivolumab en caso de toxicidad.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad*	Modificaciones de la dosis
Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Colitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC	Aumentos de AST o ALT más de 3 veces y hasta 5 veces el LSN o aumentos de bilirrubina total más de 1.5 veces y hasta 3 veces el LSN	Suspender ^a
	AST o ALT más de 5 veces el LSN	

Reacción adversa	Severidad*	Modificaciones de la dosis
Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
	o bilirrubina total más de 3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b	El nivel basal de AST/ALT es más de 1 y hasta 3 veces el LSN y aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el LSN o el nivel basal de AST/ALT es más de 3 y hasta 5 veces el LSN y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el LSN.	Suspender ^a
	Aumentos de AST/ALT a más de 10 veces el LSN o aumentos de bilirrubina total a más de 3 veces el LSN.	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^c	Grados 3 o 4	Suspender hasta que el paciente esté clínicamente estable o discontinuar permanentemente según la gravedad
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Nefritis y disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente

Reacción adversa	Severidad*	Modificaciones de la dosis
Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Afecciones oftalmológicas	De Grado 2, 3 o 4 que no mejoren a Grado 1 dentro de las 2 semanas de recibir tratamiento tópico o que requieran tratamiento sistémico	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión [véase Advertencias y Precauciones (5.2)]	Grado 1 o 2	Interrumpir o retrasar la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = síndrome de Stevens Johnson, TEN (Por sus siglas en inglés) = necrólisis epidérmica tóxica, LSN = límite superior del rango normal.

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.03.

^a Reiniciar en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 o 1) luego de la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se alcanza la resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o una dosis menor dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los niveles de AST/ALT son menores o iguales al LSN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente YERVOY en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Dependiendo de la gravedad clínica, considerar suspender por endocrinopatía de Grado 2 hasta que los síntomas mejoren con reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que se hayan resuelto los síntomas agudos.

Preparación y administración

- **No agitar el producto.**
- **Verificar visualmente que no haya partículas ni decoloración en el producto antes de la administración. Desechar el vial si la solución está turbia, presenta una decoloración pronunciada (el color de la solución puede ser amarillo pálido) o si presenta partículas extrañas que no sean transparentes o blancas, o partículas amorfas.**

Preparación de la solución

- **Dejar reposar el vial a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 5 minutos antes de preparar la infusión.**
- **Extraer el volumen necesario de YERVOY y colocarlo en una bolsa para infusión intravenosa.**
- **Diluir con cloruro de sodio al 0.9% para inyección o dextrosa al 5% para inyección, hasta alcanzar una concentración final que oscile entre 1 mg/mL a 2 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave.**
- **Luego de la preparación, almacenar la solución diluida en condiciones de refrigeración (2°C a 8°C) o a una temperatura entre 20°C a 25°C durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación hasta el momento de la infusión.**

- **Descartar la porción de solución no utilizada. Descartar los viales parcialmente usados o vacíos de YERVOY.**

Administración

- **No coadministrar junto con otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.**
- **Limpiar la vía intravenosa con cloruro de sodio para inyección al 0.9% o dextrosa para inyección al 5%, después de cada dosis.**
- **Administrar la solución diluida de YERVOY por infusión intravenosa durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas.**
- **Cuando se administra en combinación con nivolumab, primero infundir nivolumab seguido de YERVOY el mismo día. Cuando se administra con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino, infundir nivolumab primero, seguido por YERVOY y luego la quimioterapia con doblete de platino el mismo día. Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.**

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Severas y Mortales

YERVOY es un anticuerpo monoclonal completamente humano que bloquea las señales inhibitoras de las células T inducidas por la vía CTLA-4, eliminando así la inhibición de la respuesta inmune con el potencial de inducción de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune aquí enumeradas pueden no incluir todas las posibles reacciones mediadas por la respuesta inmune severas y mortales.

Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, que pueden ser severas o mortales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejido. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar YERVOY. Si bien las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune generalmente se manifiestan durante el tratamiento, las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune también pueden manifestarse después de la interrupción de YERVOY.

La identificación y el manejo tempranos son esenciales para garantizar un uso seguro de YERVOY. Monitorear los signos y síntomas que puedan ser manifestaciones clínicas subyacentes de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Evaluar la química clínica, incluidas las enzimas hepáticas, la creatinina, el nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y la función tiroidea en condición basal y antes de cada dosis. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente YERVOY según la gravedad [véase Posología/Dosis y Administración (2.2)]. En general, si YERVOY requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que el cuadro mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar

disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no sean controladas con la terapia con corticosteroides.

Colitis mediada por la respuesta inmune

YERVOY puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, que puede ser mortal. Se ha reportado infección/reactivación de citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune refractaria a los corticosteroides. En casos de colitis refractaria a los corticosteroides, considerar una repetición de las pruebas de detección de infecciones para descartar etiologías alternativas.

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 12% (62/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg como agente único, incluidos eventos de Grado 3-5 (7%) y Grado 2 (5%). La colitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY en el 4.3% y a la suspensión de al menos una dosis de YERVOY en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 74% (46/62) de los pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune. Cinco pacientes requirieron la coadministración de otro inmunosupresor con corticosteroides. La colitis se resolvió en el 76% de los 62 pacientes. A un paciente se le suspendió una o más dosis de YERVOY por colitis, y ningún paciente recibió tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas.

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 9% (60/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 3.2%, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 2.7% de los pacientes.

En pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la colitis mediada por la respuesta inmune. Por lo tanto, se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la coadministración de otro inmunosupresor con corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por colitis, 16 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 tuvieron recurrencia de la colitis.

YERVOY 3 mg/kg con 1 mg/kg nivolumab

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14%) y Grado 2 (8%).

La colitis condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 14% y a la suspensión del tratamiento en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 9 tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 4.1% (21/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg como agente único, incluidos eventos de Grado 3-5 (1.6%) y Grado 2 (2.5%). La hepatitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY en el 0.4% de los pacientes, y la suspensión de al menos una dosis de YERVOY en ninguno de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 29% (6/21) de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune. Ningún paciente requirió la coadministración de otro inmunosupresor con corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 86% de los 21 pacientes.

YERVOY 3 mg/kg con vemurafenib

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de YERVOY en combinación con vemurafenib [véase Indicaciones y Uso (1)]. En un ensayo de hallazgo de dosis, se produjeron aumentos de grado 3 en las transaminasas, con o sin aumentos concomitantes de la bilirrubina total, en 6 de 10 pacientes que recibieron YERVOY (3 mg/kg) y vemurafenib (960 mg dos veces por día o 720 mg dos veces por día) de forma concurrente.

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 7% (48/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 3.6%, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 2.6% de los pacientes.

En los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la hepatitis mediada por la respuesta inmune. Por lo tanto, se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune. Aproximadamente el 19% de los pacientes requirió la coadministración de otro inmunosupresor con corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió YERVOY o

nivolumab por hepatitis, 14 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 tuvieron recurrencia de la hepatitis.

YERVOY 3 mg/kg con 1 mg/kg nivolumab

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 8% y a la suspensión del tratamiento en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 8 tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Reacciones adversas dermatológicas mediadas por la respuesta inmune

YERVOY puede causar erupción o dermatitis mediadas por la respuesta inmune, incluyendo dermatitis ampollosa y exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN), y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos). Los emolientes tópicos y/o corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas o ampollosas leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente YERVOY según la gravedad [véase Posología/Dosis y Administración (2.2)].

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 15% (76/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg como agente único, incluidos casos de Grado 3-5 (2.5%) y Grado 2 (12%). La erupción provocó la discontinuación permanente de YERVOY en el 0.2%, y la suspensión de al menos una dosis de YERVOY en el 1.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 43% (33/76) de los pacientes con erupción mediada por la respuesta inmune. La erupción se resolvió en el 71% de los 76 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió YERVOY por erupción, 3 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, uno tuvo recurrencia de la erupción.

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 16% (108/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 0.5% de los pacientes, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 2.0% de los pacientes.

En los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la erupción mediada por la respuesta inmune. Por lo tanto, se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes. La erupción se resolvió en el 75% de 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por erupción, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 tuvieron recurrencia de la erupción.

YERVOY 3 mg/kg con 1 mg/kg nivolumab

Se produjo erupción cutánea mediada por la respuesta inmune en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción cutánea mediada por la respuesta inmune provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0.4% y la suspensión del tratamiento en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción mediada por la respuesta inmune. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por erupción, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 8 tuvieron recurrencia de la erupción.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

Se produjeron endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune de Grado 2-5 en el 4% (21/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg como agente único.

Se produjeron endocrinopatías de graves a potencialmente mortales (Grado 3-4) en 9 pacientes (1.8%). Estos 9 pacientes tuvieron hipopituitarismo, y algunos pacientes tuvieron endocrinopatías concomitantes adicionales, como insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo. Seis de los 9 pacientes fueron hospitalizados por endocrinopatías graves.

Se produjo endocrinopatía moderada (Grado 2) en 12 pacientes (2.3%), incluyendo hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipertiroidismo y síndrome de Cushing.

De los 21 pacientes con endocrinopatía de moderada a potencialmente mortal, 17 requirieron terapia de reemplazo hormonal a largo plazo, incluidas hormonas suprarrenales (n=10) y hormonas tiroideas (n=13).

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Hipofisitis:

YERVOY puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con efecto de masa, como cefalea, fotofobia o recortes del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente YERVOY según la gravedad [véase Posología/Dosis y Administración (2.2)].

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 1.2%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2.1% de los pacientes. Aproximadamente el 72% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis mediada por la respuesta inmune. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por hipofisitis, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Insuficiencia suprarrenal:

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 1.2%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2.1% de los pacientes. Aproximadamente el 94% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por insuficiencia suprarrenal, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipertiroidismo:

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). Ningún paciente discontinuó el tratamiento con YERVOY por hipertiroidismo. El hipertiroidismo provocó la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2.3% de los pacientes. Aproximadamente el 19% recibió un inhibidor de la síntesis tiroidea. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por hipertiroidismo, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo:

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3

(0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0.2%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 1.4% de los pacientes. Aproximadamente el 82% recibió reemplazo de hormona tiroidea. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por hipotiroidismo, 5 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, un paciente tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Tiroiditis:

Se produjo tiroiditis en el 2.7% (22/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (4.5%) y Grado 2 (2.2%). La tiroiditis provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0.2%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 0.8% de los pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 18% (4/22) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 64% de los 22 pacientes. De los 5 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por tiroiditis, 5 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, ningún paciente tuvo recurrencia de la tiroiditis.

Diabetes mellitus Tipo 1:

Se produjo diabetes en el 2.7% (15/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0.6%), Grado 3 (0.3%) y Grado 2 (0.9%). La diabetes provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0.5%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 0.5% de los pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (1/15) de los pacientes con diabetes. La diabetes se resolvió en el 27% de los 15 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por diabetes, 2 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

YERVOY 3 mg/kg con 1 mg/kg nivolumab Hipofisitis:

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0.9% y a la suspensión del tratamiento en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 1 tuvo recurrencia de la hipofisitis.

Insuficiencia suprarrenal:

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0.4% de pacientes y a la suspensión del tratamiento en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

Hipotiroidismo:

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0.9% de los pacientes y a la suspensión del tratamiento en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Hipertiroidismo:

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en ningún paciente, y provocó la suspensión del tratamiento en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 1 tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3.9% (26/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o

mCRC, incluidos casos de Grado 3 (1.4%) y Grado 2 (2.6%). La neumonitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 1.8%, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 1.5% de los pacientes.

En los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la neumonitis mediada por la respuesta inmune. Por lo tanto, se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (26/26) de los pacientes con neumonitis mediada por la respuesta inmune. Aproximadamente el 8% requirió la coadministración de otro inmunosupresor con corticosteroides. La neumonitis se resolvió en el 92% de los 26 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por neumonitis, 10 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 tuvieron recurrencia de la neumonitis.

En el NSCLC, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas, incluyendo neumonitis mediada por la respuesta inmune de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron debido a neumonitis. La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango: 5 días a más de 25 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 5% de los pacientes, y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis, a lo cual le siguió una disminución gradual de los corticosteroides. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar YERVOY con nivolumab.

YERVOY 3 mg/kg con 1 mg/kg nivolumab

Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 7% (31/456) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC o melanoma, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.0%) y Grado 2 (4.4%). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión del tratamiento en el 2.9% y 3.9% de los pacientes, respectivamente.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 94% de los pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por neumonitis, 13 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas, y 4 tuvieron recurrencia de la neumonitis.

Nefritis con disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Se produjo nefritis con disfunción renal mediada por la respuesta inmune en el 4.1% (27/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el

tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0.6%), Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La nefritis con disfunción renal provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 1.2%, y la suspensión de nivolumab y YERVOY en el 1.8% de los pacientes.

En los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la nefritis con disfunción renal mediada por la respuesta inmune. Por lo tanto, se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (27/27) de los pacientes con nefritis con disfunción renal mediada por la respuesta inmune. La nefritis con disfunción renal se resolvió en el 67% de los 27 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por nefritis, 10 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 tuvieron recurrencia de la nefritis.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

En los ensayos clínicos de YERVOY administrado como monoterapia o en combinación con nivolumab, las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas, algunas con desenlace mortal, ocurrieron en <1% de los pacientes, a menos que se especifique lo contrario, tal como se muestra a continuación:

Sistema nervioso: Neuropatía autoinmune (2%), meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico / miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, disfunción motora

Cardiovasculares: Angiopatia, miocarditis, pericarditis, arteritis temporal, vasculitis

Oculares: Blefaritis, epiescleritis, iritis, miositis orbitaria, escleritis, uveítis. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas mediada por la respuesta inmune, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben YERVOY y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Duodenitis, gastritis, pancreatitis (1.3%)

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Artritis, miositis, polimialgia reumática, polimiositis, rabdomiólisis

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia aplásica, conjuntivitis, citopenias (2.5%), eosinofilia (2.1%), eritema multiforme, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), vasculitis por hipersensibilidad, meningitis, hipoacusia neurosensorial, psoriasis, sarcoidosis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y rechazo de trasplante de órgano sólido.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Se pueden producir reacciones graves a la infusión con YERVOY. Discontinuar YERVOY en pacientes con reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales. Interrumpir o reducir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración (2.2)]. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 0.6% (3/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3

mg/kg como agente único para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5% (33/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o CRC. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 8% (4/49) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC. Las reacciones adversas relacionadas con la infusión se produjeron en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas después de YERVOY

Se puede producir enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) grave o mortal en pacientes que reciben YERVOY antes o después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la terapia intermedia entre el anticuerpo bloqueador del receptor CTLA-4 y el HSCT alogénico.

Seguir de cerca a los pacientes en busca de evidencia de GVHD e intervenir rápidamente [véase Reacciones Adversas (6.2)]. Considerar el beneficio en función de los riesgos del tratamiento con YERVOY después de un HSCT alogénico.

Toxicidad Embriofetal

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó una mayor incidencia de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis. Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis [véase Uso en Poblaciones Específicas].

Riesgos asociados a la administración combinada con nivolumab

YERVOY está indicado para usar en combinación con nivolumab en pacientes con RCC avanzado, MSI- H o dMMR mCRC, HCC y NSCLC. Remítase a la Información de Prescripción completa para nivolumab a fin de obtener información adicional sobre riesgos que se aplica al uso combinado.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- **Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y mortales [véase Advertencias y Precauciones].**

- **Reacciones relacionadas con la infusión [véase Advertencias y Precauciones].**

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con los índices de los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Los datos que se describen en la sección Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a YERVOY 3 mg/kg como monoterapia (o en combinación con una vacuna peptídica gp100 experimental) en 511 pacientes del estudio MDX010-20; YERVOY 1 mg/kg administrado en combinación con nivolumab 3 mg/kg en 1362 pacientes de los estudios CHECKMATE-214, CHECKMATE-142, CHECKMATE- 227 y en el CHECKMATE-743; YERVOY 3 mg/kg administrado con nivolumab 1 mg/kg en 456 pacientes enrolados en el CHECKMATE-067, el CHECKMATE-040 y otro ensayo aleatorizado; y YERVOY 1 mg/kg administrado en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA.

Melanoma no resecable o metastásico

La seguridad de YERVOY se evaluó en 643 pacientes con melanoma no resecable o metastásico previamente tratados en el estudio MDX010-20. El estudio MDX010-20 excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa o a los que recibieron inmunosupresión sistémica para el trasplante de órganos. Los pacientes recibieron YERVOY 3 mg/kg por 4 dosis administradas por infusión intravenosa como agente único (n=131), YERVOY con una vacuna peptídica gp100 experimental (n=380) o una vacuna peptídica gp100 como agente único (n=132). Los pacientes del ensayo recibieron una mediana de 4 dosis (rango: 1 a 4 dosis).

Las características de la población de estudio fueron las siguientes: mediana de edad 57 años (rango: 19 a 90), 59% varones, 94% de raza blanca, y estado funcional ECOG basal 0 (56%).

Se discontinuó la administración de YERVOY a causa de las reacciones adversas en el 10% de los pacientes. La Tabla 4 incluye presenta reacciones adversas observadas en el estudio MDX010-20.

Tabla 4: Reacciones adversas seleccionadas ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron YERVOY con una diferencia entre brazos $>5\%$ para todos los grados y $>1\%$ para los Grados 3 a 5 en comparación con la vacuna peptídica gp100 en el estudio MDX010-20

Reacciones adversas	YERVOY 3 mg/kg n=131		YERVOY 3 mg/kg y gp100 n=380		gp100 n=132	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 5 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 a 5 (%)	Todos grados (%)	Grados 3 a 5 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración						
Fatiga	41	7	34	5	31	3
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	5	37	4	20	1
Colitis	8	5	5	3	2	0
Dermatológicas						
Prurito	31	0	21	<1	11	0
Erupción cutánea	29	2	25	2	8	0

Melanoma no resecable o metastásico: En combinación con nivolumab

La seguridad de YERVOY, administrado con nivolumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo aleatorizado (1:1:1), doble ciego, en 937 pacientes con melanoma no resecable o metastásico no tratado anteriormente. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, una afección médica que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otra medicación inmunosupresora dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:

- YERVOY 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 90 minutos con nivolumab 1 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido de nivolumab como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (brazo de YERVOY y nivolumab; n = 313), o
- Nivolumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (brazo de nivolumab; n = 313), o
- YERVOY 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas por hasta 4 dosis (brazo de YERVOY; n = 311).

La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para el brazo de YERVOY y nivolumab. En el brazo de YERVOY y nivolumab, el 39% estuvo expuesto a nivolumab durante ≥ 6 meses y el 30% durante >1 año.

En pacientes tratados con YERVOY y nivolumab se produjeron reacciones adversas serias (74%), reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47%) o retrasos en la dosificación (58%), y reacciones adversas Grado 3 o 4 (72%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en el brazo de YERVOY y nivolumab fueron diarrea (13%), colitis (10%) y pirexia (10%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en el brazo de YERVOY y nivolumab fueron colitis (10%), diarrea (8%), aumento de ALT (4.8%), aumento de AST (4.5%) y neumonitis (1.9%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en el brazo de YERVOY y nivolumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, y aumento de transaminasas.

Las Tablas 5 y 6 resumen la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-067.

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes del brazo de YERVOY y nivolumab o en el brazo de nivolumab y con mayor incidencia que en el brazo de YERVOY (diferencia entre brazos $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para los Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=313)		Nivolumab (n=313)		YERVOY (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales						
Fatiga ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6
Gastrointestinales						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3.8	30	0.6	31	1.9
Vómitos	31	3.8	20	1.0	17	1.6
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción cutánea ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitiligo	9	0	10	0.3	5	0

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes del brazo de YERVOY y nivolumab o en el brazo de nivolumab y con mayor incidencia que en el brazo de YERVOY (diferencia entre brazos $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para los Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=313)		Nivolumab (n=313)		YERVOY (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1.0	16	0.3
Metabolismo y nutrición						
Disminución del apetito	29	1.9	22	0	24	1.3
Respiratorias, torácicas y mediastínicas						
Tos/tos productiva	27	0.3	28	0.6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2.9	18	1.3	17	0.6
Infecciones						
Infección de las vías respiratorias superiores ^d	23	0	22	0.3	17	0
Endocrinas						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0	7	0	7	0.3
Vasculares						
Hipertensión ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

La toxicidad se calificó según los criterios de NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis ampulosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^d Incluye infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Reacciones adversas clínicamente importantes en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab:

- Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitíligo
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, miositis (incluida polimiositis)
- Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con YERVOY con nivolumab o con nivolumab como monoterapia y con mayor incidencia que en el brazo de YERVOY (diferencia entre brazos $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para los Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Nivolumab		YERVOY	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3.0	29	2.7
Hiperglucemia	53	5	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3.7	29	1.7
Hiponatremia	45	10	22	3.3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2.0	23	2.0
Hipocalcemia	31	1.1	15	0.7	20	0.7
Aumento de amilasa	27	10	19	2.7	15	1.6
Aumento de creatinina	26	2.7	19	0.7	17	1.3
Hematología						
Anemia	52	2.7	41	2.6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4.9	29	4.0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: YERVOY y nivolumab (rango: 75 a 297); nivolumab (rango: 81 a 306); YERVOY (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma

La seguridad de YERVOY se evaluó en el estudio E1609, un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo con ganglios linfáticos positivos completamente resecado. Los pacientes recibieron YERVOY 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 dosis seguidas de 3 mg/kg cada 12 semanas hasta un máximo de 4 dosis adicionales, o interferón- $\alpha 2b$ en dosis altas (HDI). Entre los pacientes que recibieron YERVOY, el 55% estuvo expuesto durante 6 meses o más, y el 42% estuvo expuesto durante más de 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.4% de los pacientes que recibieron YERVOY, incluidas perforación gástrica (0.2%) y paro cardíaco (0.2%). Se produjo la interrupción permanente de YERVOY debido a una reacción adversa en el 35% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en el brazo de YERVOY fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, prurito, náuseas y dolor de cabeza. La Tabla 7 resume las reacciones adversas en el estudio E1609.

Tabla 7: Reacciones adversas (>10%) en pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio E1609

Reacción adversa	YERVOY 3 mg/kg n=516		HDI n=520	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga	56	3	87	22
Disminución del apetito	14	0.6	53	2.1
Pirexia	10	0	31	0.8
Gastrointestinales				
Diarrea	49	10	34	0.8
Náuseas	29	1.2	66	4.2
Dolor abdominal	19	1	9	0.4
Vómitos	11	0.6	26	2.3
Colitis	10	8	1	0.4
Dermatológicas				
Erupción cutánea	46	4	18	1
Prurito	41	2	15	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	25	2	45	3
Endócrinas				
Trastornos endocrinos, otros	19	4.1	2	0
Hipotiroidismo	11	0.6	10	0.2
Insuficiencia suprarrenal	10	2	0.6	0

Otra experiencia clínica

En los estudios clínicos en los que los pacientes recibieron YERVOY como monoterapia en dosis que oscilaron entre 0.3 a 10 mg/kg, también se informaron las siguientes reacciones adversas (incidencia menor del 1%, a menos que se especifique lo contrario): urticaria (2%), úlcera del intestino grueso, esofagitis, síndrome disneico agudo, insuficiencia renal y reacción a la infusión.

Carcinoma de células renales avanzado: En combinación con nivolumab

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab se evaluó en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente en el CHECKMATE-214. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab 3 mg/kg intravenosamente cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas (n=547)

244

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o sunitinib 50 mg administrados por vía oral una vez al día durante las primeras 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (n=535). La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en el brazo de YERVOY y nivolumab. En este ensayo, el 57% de los pacientes del brazo de YERVOY y nivolumab estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis.

En pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab, el tratamiento del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 31% y se retrasó por reacciones adversas en el 54%.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en el brazo de YERVOY y nivolumab fueron fatiga, erupción, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, fiebre, artralgia, vómitos, disnea y disminución del apetito. La Tabla 8 resume las reacciones adversas que ocurrieron en el CHECKMATE-214.

Tabla 8: Reacciones adversas ($>15\%$) en pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab en el CHECKMATE-214

Reacción adversa	YERVOY 1 mg/kg y Nivolumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Fiebre	25	0.7	17	0.6
Edema ^b	16	0.5	17	0.6
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	39	3.7	25	1.1
Prurito/prurito generalizado	33	0.5	11	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	38	4.6	58	6
Náuseas	30	2.0	43	1.5
Vómitos	20	0.9	28	2.1
Dolor abdominal	19	1.6	24	1.9
Constipación	17	0.4	18	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4.0	40	2.6
Artralgia	23	1.3	16	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0.2	25	0.4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2.4	21	2.1
Trastornos del metabolismo y la nutrición				

Tabla 8: Reacciones adversas (>15%) en pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab en el CHECKMATE-214

Reacción adversa	YERVOY 1 mg/kg y Nivolumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución del apetito	21	1.8	29	0.9
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	19	0.9	23	0.9
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0.4	27	0.2

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, maculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

La Tabla 9 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en el CHECKMATE-214.

Tabla 9: Anomalías de laboratorio (>15%) empeoraron desde el valor basal en pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab en el CHECKMATE-214

Anormalidad de laboratorio	YERVOY 1 mg/kg y Nivolumab ^a		Sunitinib ^a	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2.1	46	1.7
Aumento de ALT	41	7	44	2.7
Aumento de AST	40	4.8	60	2.1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2.0	32	1.0
Hiperpotasemia	29	2.4	28	2.9
Hipocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hipomagnesemia	16	0.4	26	1.6
Hematología				
Anemia	43	3.0	64	9
Linfopenia	36	5	63	14

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de nivolumab y YERVOY (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH inferior o igual al límite superior del rango normal (LSN) en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento mayor que el LSN en el grupo de YERVOY con nivolumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

Cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR: En combinación con nivolumab
La seguridad de YERVOY con nivolumab se evaluó en 119 pacientes con mCRC MSI-H o dMMR previamente tratados en una cohorte de brazo único del CHECKMATE-142. Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa basada en fluorouracilo para la enfermedad metastásica; el 69% había recibido tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, y el 29% había recibido un anticuerpo anti-EGFR. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg y nivolumab 3 mg/kg el Día 1 de cada ciclo de 21 días por 4 dosis, y luego nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición a YERVOY fue de 2.1 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de la cohorte de YERVOY y nivolumab fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos. La Tabla 10 resume las reacciones adversas que ocurrieron en el CHECKMATE-142.

Tabla 10: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes (CHECKMATE-142)

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab, Cohorte MSI-H/dMMR (n=119)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Fatiga ^a	49	6
Pirexia	36	0
Edema ^b	7	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	45	3.4
Dolor abdominal ^c	30	5
Náuseas	26	0.8
Vómitos	20	1.7
Constipación	15	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético ^d	36	3.4
Artralgia	14	0.8
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Prurito	28	1.7
Erupción ^e	25	4.2
Piel seca	11	0
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^f	9	0

Tabla 10: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes (CHECKMATE-142)

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab, Cohorte MSI-H/dMMR (n=119)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	20	1.7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	19	0.8
Disnea	13	1.7
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17	1.7
Mareos	11	0
Trastornos endocrinos		
Hiper glucemia	6	1
Hipotiroidismo	14	0.8
Hipertiroidismo	12	0
Investigaciones		
Disminución de peso	10	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	13	0.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como maculopapular, eritematosa y generalizada.

^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en menos del 10% de los pacientes que recibieron YERVOY en el CHECKMATE-142 fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%). La Tabla 11 resume las anormalidades de laboratorio que ocurrieron en el CHECKMATE- 142.

Tabla 11: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes (CHECKMATE-142)

Anormalidades de laboratorio	YERVOY y nivolumab, Cohorte MSI-H/dMMR (n=119)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología		
Anemia	42	9
Trombocitopenia	26	0.9
Linfopenia	25	6
Neutropenia	18	0
Química		

Tabla 11: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes (CHECKMATE-142)

Anormalidades de laboratorio	YERVOY y nivolumab, Cohorte MSI-H/dMMR (n=119)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	40	12
Aumento de lipasa	39	12
Aumento de amilasa	36	3.4
Aumento de ALT	33	12
Aumento de fosfatasa alcalina	28	5
Hiponatremia	26	5
Aumento de creatinina	25	3.6
Hiperpotasemia	23	0.9
Aumento de bilirrubina	21	5
Hipomagnesemia	18	0
Hipocalcemia	16	0
Hipopotasemia	15	1.8

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 87 y 114 para nivolumab con YERVOY, y entre 62 y 71 para nivolumab.

Carcinoma hepatocelular: En combinación con nivolumab

La seguridad de YERVOY 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A quienes progresaron o fueron intolerantes a sorafenib enrolados en la cohorte 4 de CHECKMATE-040. YERVOY y nivolumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Durante el período de combinación de YERVOY y nivolumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de YERVOY y nivolumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a YERVOY fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses) y a nivolumab fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia suprarrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

La Tabla 12 resume las reacciones adversas, y la Tabla 13 resume las anomalías de laboratorio de YERVOY en combinación con nivolumab en el CHECKMATE-040.

Tabla 12: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY en combinación con nivolumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=49)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción	53	8
Prurito	53	4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético	41	2
Artralgia	10	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	39	4
Dolor abdominal	22	6
Náuseas	20	0
Ascitis	14	6
Constipación	14	0
Boca seca	12	0
Dispepsia	12	2
Vómitos	12	2
Estomatitis	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	37	0
Disnea	14	0
Neumonitis	10	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	35	2
Trastornos generales		
Fatiga	27	2
Pirexia	27	0
Malestar	18	2
Edema	16	2
Enfermedad tipo influenza	14	0
Escalofríos	10	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22	0
Mareos	20	0
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	20	0
Insuficiencia suprarrenal	18	4
Investigaciones		
Disminución de peso	20	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	18	0
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Anemia	10	4
Infecciones		
Influenza	10	2
Trastornos vasculares		
Hipotensión	10	0

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfoquinasa en sangre (2%).

Tabla 13: Anormalidades de laboratorio seleccionadas ($\geq 10\%$) que empeoraron desde el nivel basal en pacientes que recibieron YERVOY en combinación con nivolumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab (n=47)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología		
Linfopenia	53	13
Anemia	43	4.3
Neutropenia	43	9
Leucopenia	40	2.1
Trombocitopenia	34	4.3
Química		
Aumento de AST	66	40
Aumento de ALT	66	21
Aumento de bilirrubina	55	11
Aumento de lipasa	51	26
Hiponatremia	49	32
Hipocalcemia	47	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3
Aumento de amilasa	38	15
Hipopotasemia	26	2.1
Hiperpotasemia	23	4.3
Aumento de creatinina	21	0
Hipomagnesemia	11	0

En los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC desde la condición basal.

Tratamiento de primera línea del NSCLC metastásico: En combinación con nivolumab
La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab se evaluó en el CHECKMATE-227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y nivolumab 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes

tratados con YERVOY y nivolumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron

YERVOY y nivolumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥ 65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. YERVOY y nivolumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas y prurito.

Las Tablas 14 y 15 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 14: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-227

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=576)		Quimioterapia con doblete de platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	44	6	42	4.4
Pirexia	18	0.5	11	0.4
Edema ^b	14	0.2	12	0.5
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	34	4.7	10	0.4
Prurito ^d	21	0.5	3.3	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	31	2.3	26	1.4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	27	1.9	16	0.7

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=576)		Quimioterapia con doblete de platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Artralgia	13	0.9	2.5	0.2
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea/colitis ^f	26	3.6	16	0.9
Náuseas	21	1.0	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1.0	18	2.3
Dolor abdominal ^g	10	0.2	9	0.7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^h	26	4.3	16	2.1
Tos ⁱ	23	0.2	13	0
Trastornos hepato biliares				
Hepatitis ^j	21	9	10	1.2
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^k	16	0.5	1.2	0
Hipertiroidismo ^l	10	0	0.5	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^m	13	7	8	4.0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	11	0.5	6	0

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.

^c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción tóxica.

^d Incluye prurito y prurito generalizado.

^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.

^f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.

^g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

ⁱ Incluye tos y tos productiva.

- j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y tejido subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitiligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y sistema linfático: eosinofilia **Trastornos oculares:** visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 15: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3.8	20	0.2
Aumento de amilasa	28	9	18	1.9
Hipocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hiperpotasemia	27	3.4	22	0.4
Aumento de creatinina	22	0.9	17	0.2

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de YERVOY y nivolumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de primera línea del NSCLC metastásico o recurrente: En combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg administrado cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg administrado cada 3 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en el brazo de YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 16 y 17 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 16: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	49	5	40	4.9
Pirexia	14	0.6	10	0.6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				

Reacción adversa	YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Dolor musculoesquelético ^b	39	4.5	27	2.0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea ^c	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal ^d	12	0.6	11	0.9
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^e	30	4.7	10	0.3
Prurito ^f	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^g	19	0.6	15	0.9
Disnea ^h	18	4.7	14	3.2
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ⁱ	19	0.3	3.4	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	11	0.6	7	0
Mareos ^j	11	0.6	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor en el flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteítis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.

^c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.

^d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.

^e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorrágica, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, exfoliación de la piel, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

^f Incluye prurito y prurito generalizado.

^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triyodotironina libre.

^j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 17: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Anormalidad de laboratorio	YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
Química				
Hiper glucemia	45	7	42	2.6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4.3	24	1.2
Aumento de lipasa	31	12	10	2.2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1.2	26	0.3
Aumento de amilasa	30	7	19	1.3
Aumento de AST	30	3.5	22	0.3
Hipomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hipocalcemia	26	1.4	22	1.8
Aumento de creatinina	26	1.2	23	0.6
Hiperpotasemia	22	1.7	21	2.1

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de YERVOY y nivolumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de primera línea del mesotelioma pleural maligno irresecable: En combinación con nivolumab

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable no tratado previamente. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg durante 30 minutos en infusión intravenosa cada 6 semanas y nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos en infusión intravenosa cada 2 semanas durante un lapso de hasta 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por hasta 6 ciclos. La mediana de duración del tratamiento en los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con YERVOY en combinación con nivolumab. Las reacciones adversas serias más

260

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas fatales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto YERVOY como nivolumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa. Un 4.7% adicional de los pacientes discontinuaron permanentemente solo YERVOY debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 18 y 19 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 18: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-743

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	43	4.3	45	6
Pirexia ^b	18	1.3	4.6	0.7
Edema ^c	17	0	8	0
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1.0	1.1	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^e	34	2.7	11	0.4
Prurito ^f	21	1.0	1.4	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^g	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal ^h	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Disnea ⁱ	27	2.3	16	3.2
Tos ^j	23	0.7	9	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	15	0	1.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^l	12	0.3	7	0
Neumonía ^m	10	4.0	4.2	2.1

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

- ^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.
- ^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción generalizada, dermatitis granulomatosa, queratodermia blenorragica, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.
- ^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.
- ^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.
- ^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ⁱ Incluye disnea, disnea de reposo y disnea de esfuerzo.
- ^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- ^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triyodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre (TSH), hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.
- ^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
- ^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 19: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-743

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	53	3.7	34	1.1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0.4
Aumento de lipasa	34	13	9	0.8
Hiponatremia	32	8	21	2.9
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	0
Hiperpotasemia	30	4.1	16	0.7
Hipocalcemia	28	0	16	0
Aumento de amilasa	26	5	13	0.9
Aumento de creatinina	20	0.3	20	0.4
Hematología				
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal disponible y al menos una durante el estudio: grupo de YERVOY y nivolumab (rango: 109 a 297 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Tratamiento de primera línea del ESCC irresecable avanzado o metastásico: En combinación con nivolumab

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con

ESCC irresecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas.
 - 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- Entre los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 69% de los pacientes que recibieron YERVOY en combinación con nivolumab.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4.0%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.8%), disminución del apetito (2.8%), insuficiencia suprarrenal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron YERVOY en combinación con nivolumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

YERVOY y/o nivolumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con YERVOY en combinación con nivolumab fueron erupción cutánea, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 20 y 21 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 21: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-648

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^a	31	3.1	7	0
Prurito	17	0.9	3.6	0
Generales				
Fatiga ^c	28	2.5	41	4.9
Pirexia ^b	23	0.9	12	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	22	0.6	56	2.6
Diarrea	22	1.9	20	2.0
Constipación	20	0.3	43	1.0

Tabla 21: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-648

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Vómitos	15	1.6	19	3.0
Disfagia	12	5	12	4.9
Estomatitis ^d	11	0.6	35	3.0
Dolor abdominal ^e	10	0.9	11	0.7
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	17	4.0	50	6
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^f	14	0.6	8	0.3
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^g	14	8	10	2.6
Endocrinas				
Hipotiroidismo	14	0	0.3	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^h	13	0.3	13	0.3
Investigaciones				
Disminución del peso	12	1.9	11	1.0

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

^a Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

^b Incluye fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye astenia y malestar general.

^d Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

^e Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^f Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^g Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

^h Incluye tos productiva.

Tabla 21: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-648

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	52	7	66	14
Linfopenia	50	13	44	8
Neutropenia	13	1.3	48	13
Trombocitopenia	12	1.0	29	2.8
Química				
Hiponatremia	45	11	40	8
Hiperglucemia	43	4.3	36	0.8
Aumento de AST	39	6	11	1.4
Aumento de ALT	33	6	8	0.7

Tabla 21: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-648

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hipocalcemia	32	0	23	0.7
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.3	15	0
Hiperpotasemia	23	1.6	24	0.7
Hipopotasemia	19	5	17	6
Hipercalcemia	15	2.0	8	0
Hipoglucemia	15	1.2	7	0
Aumento de creatinina	15	0.7	31	0.7
Hipomagnesemia	15	0	25	1.8

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de YERVOY y nivolumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

Experiencia posterior a la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de YERVOY posterior a su aprobación. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)

Trastornos del sistema inmune: enfermedad de injerto versus huésped, rechazo de trasplante de órgano sólido

Trastornos dérmicos y del tejido subcutáneo: Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de los datos obtenidos en estudios en animales y su mecanismo de acción, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [véase Farmacología Clínica]. No hay suficientes datos en humanos sobre la exposición a YERVOY en mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó mayores incidencias de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis (véase Datos). Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Se sabe que la IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria, e ipilimumab es una IgG1; por lo tanto, ipilimumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

En la población general de Estados Unidos, el riesgo de referencia estimado de defectos de nacimiento graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado sobre el desarrollo embriofetal, perinatal y postnatal, se administró ipilimumab a ejemplares preñadas de mono cynomolgus cada 3 semanas a partir del inicio de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto. No se detectaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en la reproducción durante los dos primeros trimestres del embarazo. A partir del tercer trimestre, la administración de ipilimumab en dosis que causaron exposiciones de aproximadamente 2.6 a 7.2 veces la exposición humana con una dosis de 3 mg/kg dio lugar a aumentos relacionados con la dosis de los abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y una mayor incidencia de mortalidad infantil. Además, se identificaron anomalías del desarrollo en el sistema urogenital de 2 monos lactantes expuestos en el útero a 30 mg/kg de ipilimumab (7.2 veces la exposición en humanos basada en el área bajo la curva a una dosis de 3 mg/kg). Un mono lactante hembra tuvo agenesia renal unilateral del riñón izquierdo y del uréter, y 1 mono lactante macho tuvo uretra imperforada con obstrucción urinaria y edema escrotal subcutáneo asociados.

Los ratones genéticamente modificados heterocigóticos para CTLA-4 (CTLA-4 +/-), el objetivo de ipilimumab, parecieron saludables y tuvieron crías heterocigóticas CTLA-4 +/- sanas. Los ratones heterocigóticos CTLA-4 +/- apareados también tuvieron crías deficientes en CTLA-4 (homocigóticas negativas, CTLA-4 -/-). Las crías homocigóticas negativas CTLA-4 -/- parecieron sanas al nacer, mostraron signos de enfermedad linfoproliferativa multiorgánica a las 2 semanas de vida, y todas murieron a las 3 ó 4 semanas de vida, con linfoproliferación masiva y destrucción de tejidos multiorgánicos.

Mujeres en período de lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos sobre la presencia de YERVOY en la leche materna humana ni sobre sus efectos en el lactante o la producción de leche. En monos, ipilimumab estuvo presente en la leche (véase Datos). Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con YERVOY ni durante 3 meses luego de la última dosis.

Datos

En las monas tratadas a niveles de dosis que dan como resultado exposiciones 2.6 y 7.2 veces mayores que aquellas alcanzadas en humanos con la dosis de 3 mg/kg, el ipilimumab estuvo presente en la leche en concentraciones de 0.1 y 0.4 mcg/mL, lo cual representa una proporción de hasta 0.3% de la concentración sérica del fármaco en estado estacionario.

Mujeres y varones en edad fértil

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar YERVOY [véase Uso en Poblaciones Específicas]

Anticoncepción

YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [véase Uso en Poblaciones Específicas]. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses luego de la última dosis.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

Agente único

De los 511 pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY en el estudio MDX010-20 (melanoma no resecable o metastásico), el 28% tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia ni en la seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

En combinación con nivolumab

De los 314 pacientes aleatorizados para recibir YERVOY con nivolumab en el estudio CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en cuanto a seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la supervivencia global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación

debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34% y la tasa de discontinuaciones debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo para la supervivencia global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a YERVOY en combinación con nivolumab.

De los 550 pacientes aleatorizados para recibir YERVOY 1 mg/kg con nivolumab en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se reportaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de YERVOY en combinación con nivolumab no incluyeron un número suficiente de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 325 pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el CHECKMATE-648 (ESCC), el 43% tenía 65 años o más, y el 7% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (38%) en relación con todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab (23%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 33% en relación con el 23% para todos los pacientes.

El estudio CA184-029 (tratamiento adyuvante del melanoma) y el CHECKMATE-142 (cáncer colorrectal metastásico) no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

En combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino

De los 361 pacientes aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa

de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la supervivencia global, de los 361 pacientes aleatorizados a YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo para la supervivencia global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

Siendo las 16:00 del día 03 de octubre de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual