

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 08 de 2024

SESIONES ORDINARIAS DEL 31 ENERO DE 2024 AL 1 FEBRERO DE 2024, DEL 20
AL 22 DE FEBRERO DE 2024, DEL 14 Y 20 DE MARZO DE 2024

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Jenny Patricia Clavijo Rojas
José Julián López Gutiérrez
Manuel Javier Torres Sánchez
Andrey Forero Espinosa
Maria Teresa Triana Triana
Judy Hasleidy Martínez Martínez
William Saza Londoño
Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Ligia Lorena Rodríguez Muñoz

Secretaria SEMNNIMB
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No.05 de 2024 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. DROVELIS TABLETAS RECUBIERTAS

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Expediente : 20223626
Radicado : 20221033340
Fecha : 22/03/2022
Interesado : GEDEON RICHTER COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada comprimido activo (rosa) contiene 3 mg de drospirenona y estetrol monohidrato equivalente a 14,2 mg de estetrol.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Anticoncepción oral.

Contraindicaciones:

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
 - TEV - TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de TEV (p. ej. trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
 - TEA - TEA actual, antecedentes de TEA (p. ej. infarto de miocardio [IM]) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular - ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio [AIT]).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidicos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares;

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- hipertensión grave;
 - dislipoproteinemia grave.
-
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
 - Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
 - Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
 - Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
 - Sangrado vaginal no diagnosticado.
 - Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Drovelis antes de que decida empezar a tomar Drovelis.

Si alguna de estas afecciones o alguno de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si debe interrumpir el uso de Drovelis. Todos los datos que se presentan a continuación se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con AHC que contienen etinilestradiol. Drovelis contiene estetrol. Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen estetrol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Drovelis.

En caso sospecha o confirmación de TEV o TEA, debe interrumpirse el uso de AHC. En caso de iniciar tratamiento anticoagulante, debe iniciarse una anticoncepción no hormonal adecuada alternativa debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

Trastornos circulatorios

Riesgo de TEV

El uso de cualquier AHC aumenta el riesgo de TEV, comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen etinilestradiol a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) combinado con levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Drovelis con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo conocido de TEV se debe tomar solamente después de

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con AHC, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso.

También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10 000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en alguna mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) muestran que, de cada 10 000 mujeres, entre 6 a 12 presentarán un TEV en un año.

Se estima¹ que de cada 10 000 mujeres que utilizan un AHC que contiene etinilestradiol y drospirenona, entre 9 y 12 mujeres presentarán una TEV en un año; esto se compara con unas 62 de cada 10 000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de TEV con AHC que contienen estetrol y drospirenona con el riesgo con AHC que contienen levonorgestrel a dosis baja.

El número de TEV por año con AHC a dosis baja es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

¹Estas incidencias se calcularon a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando los riesgos relativos para los diferentes productos en comparación con los AHC que contienen levonorgestrel.

¹ Punto medio del intervalo de 5-7 por cada 10 000 mujeres año (AM), basado en un riesgo relativo para los AHC que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente de 2,3 frente a 3,6.

En muy raras ocasiones se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, como, por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla 1).

Drovelis está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla 1: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: la inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión de >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso de la tableta (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Drovelis.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de TEV en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio.

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP))

Acta No. 08 de 2023 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de TVP pueden incluir:

hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta solo al ponerse de pie o al caminar; aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de EP pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada;
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis;
- dolor torácico agudo;
- aturdimiento intenso o mareo
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta la pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de TEA

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio (IM)) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio (AIT), ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla 2). Drovelis está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla 2: Factores de riesgo de TEA

Tabla 2: Factores de riesgo de TEA	
Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos	Si se sospecha que existe una
(algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodromático de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Síntomas de TEA:

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender

- dificultad repentina de visión en uno ojo o en ambos
- cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de un infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón;

- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHCs que contienen etinilestradiol durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los factores de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Con el uso de AHCs a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AHCs que contienen estetrol.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente aumentado ($RR = 1,24$) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que están tomando AHCs que contienen etinilestradiol. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHCs. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso en el número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AHCs es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AHC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos de cáncer diagnosticados en las mujeres que no los han tomado nunca. El patrón observado de aumento del riesgo se puede deber a un diagnóstico precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AHCs, a los efectos biológicos de los AHCs o a una combinación de ambos factores.

En casos raros, se ha notificado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AHCs que contienen etinilestradiol. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intrabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AHCs, se presentan dolor grave en la parte superior del abdomen, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratadas por infecciones causadas por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN), significativamente más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHCs. Las mujeres que toman medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol tuvieron una tasa de aumento de la ALT similar a la de aquellas mujeres que no tomaron estrógenos; sin embargo, debido al número limitado de las mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda proceder con precaución con la administración conjunta con la pauta terapéutica combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina.

Otras condiciones

El componente progestágeno en Drovelis, drospirenona, es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos, no se esperarán aumentos de los niveles de potasio. No obstante, en un estudio clínico con drospirenona, en algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron ligeramente, pero no de forma significativa, durante la toma de 3 mg de

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

drospirenona durante 14 días. Por lo tanto, se recomienda comprobar los niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento con Drovelis en pacientes con insuficiencia renal y unos niveles séricos de potasio antes del tratamiento en el rango superior del intervalo de referencia, y especialmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHCs.

Aunque se han notificado leves incrementos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AHCs, los aumentos clínicamente significativos son raros. No se ha establecido una relación entre el uso de AHC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AHC se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa sostenida, el médico, como precaución, debe suspender el uso del AHC y tratar la hipertensión. Si se considera que es adecuado, el uso de AHCs se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensos con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha notificado que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto con el embarazo como con el uso de AHCs; sin embargo, la evidencia de que exista una relación con la utilización de AHCs no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva debida a otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesario suspender el uso de AHCs hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AHCs.

Aunque los AHCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que demuestre la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AHCs a dosis bajas (que contienen <50 µg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AHC, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha informado del empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa durante la utilización de AHCs.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AHCs.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Drovelis se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y por las advertencias. Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Drovelis en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AHCs puede verse reducida en caso de que se olvide tomar las tabletas, trastornos gastrointestinales durante la toma de las tabletas rosas activas o con el uso concomitante de medicamentos.

Control del ciclo

Con todos los AHC pueden producirse sangrados irregulares (manchado o sangrado), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular solo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Drovelis y sufrieron un manchado o sangrado irregular varió entre el 14 y el 20 %. La mayoría de estos episodios solo dieron lugar a manchado.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o se producen después de ciclos previos regulares, se deben considerar causas no hormonales y están indicadas las medidas

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adecuadas de diagnóstico para excluir un tumor maligno o un embarazo. Entre estas medidas se puede considerar el legrado.

En un pequeño porcentaje de mujeres (6-8 %), puede que el sangrado por privación no se produzca durante la fase de tabletas de placebo. Si no hay sangrado por privación y Drovelis se ha tomado según las instrucciones del médico, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, debe descartarse un embarazo antes de continuar con el uso de Drovelis, si Drovelis no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas consecutivas de sangrado por privación.

Análisis de laboratorio

El uso de anticonceptivos esteroideos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina transportadora de corticoesteroides (GFC) y fracciones lípido/lipoproteína, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. En general, los cambios se mantienen dentro de los límites normales del laboratorio. La drospirenona provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona plasmática inducido por su leve actividad antimineralocorticoide.

Excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Drovelis son metrorragia (4,3 %), cefalea (3,2 %), acné (3,2 %), hemorragia vaginal (2,7 %) y dismenorrea (2,4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han identificado se enumeran a continuación (ver tabla 3).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos de MedDRA y se clasifican en grupos de frecuencia utilizando la siguiente convención:

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000.000$).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Infecciones fúngicas Infecciones vaginales Infecciones urinarias	Mastitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Fibroadenoma de mama
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastorno del apetito	Hiperpotasemia Retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo ⁽¹⁾ Trastorno de la libido	Depresión ⁽²⁾ Trastorno de ansiedad ⁽³⁾ Insomnio Trastorno emocional ⁽⁴⁾ Estrés	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña Mareo Parestesia Somnolencia	Amnesia
Trastornos oculares			Alteración visual Visión borrosa Ojo seco

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos vasculares		Sofocos	Hipertensión Trombosis venosa Tromboflebitis Hipotensión Venas varicosas
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Náuseas	Distensión abdominal Vómitos Diarrea	Enfermedad por reflujo gastroesofágico Colitis Trastornos de la motilidad gastrointestinal Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Sequedad de boca Hinchazón de los labios
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia Hiperhidrosis ⁽⁵⁾ Trastornos de la piel ⁽⁶⁾	Dermatitis ⁽⁷⁾ Trastorno de la pigmentación ⁽⁸⁾ Hirsutismo Seborrea Prurito Hinchazón de la cara Urticaria Coloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	Espasmos musculares Molestias en las extremidades Inflamación articular Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios			Espasmo vesical Olor de la orina anómalo
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Embarazo ectópico

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mama Metrorragia Hemorragia vaginal Dismenorrea Menorragia	Sangrado por privación anormal ⁽³⁾ Hinchazón de las mamas Trastorno vulvovaginal ⁽¹⁰⁾ Secreción vaginal Síndrome premenstrual Masa en la mama ⁽¹¹⁾ Espasmo uterino Hemorragia uterina Menometrorragia Dispareunia	Quiste de ovario Trastorno de la lactancia Trastorno del endometrio Hemorragia uterina disfuncional Dolor pélvico Trastorno del pezón Decoloración de la mama Hemorragia coital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Edema Dolor torácico Sensación anormal	Malestar general ⁽¹²⁾ Dolor Hipertermia
Exploraciones complementarias	Fluctuación de peso	Aumento de enzimas hepáticas Lípidos anómalos	Presión arterial aumentada Prueba de función renal anormal Aumento del potasio en sangre Aumento de la glucemia Hemoglobina reducida Disminución de la ferritina sérica Sangre en la orina

(1) incluyendo labilidad afectiva, ira, estado de euforia, irritabilidad, estado de ánimo alterado y cambios de humor

(2) incluyendo estado de ánimo depresivo, síntomas depresivos, ganas de llorar y depresión

(3) incluyendo agitación, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada y ataque de pánico

(4) incluyendo trastorno emocional, angustia emocional y llanto

(5) incluyendo sudoración nocturna, hiperhidrosis y el sudor frío

(6) incluyendo sequedad de la piel, erupción cutánea e hinchazón de la piel

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- (7) incluyendo dermatitis y eccema
- (8) incluyendo cloasma e hiperpigmentación de la piel
- (9) incluyendo metrorragia de privación anormal, amenorrea, trastornos menstruales, menstruación irregular, oligomenorrea y polimenorrea
- (10) incluyendo olor vaginal, molestias vulvovaginales, sequedad vulvovaginal, dolor vulvovaginal, prurito vulvovaginal y sensación de ardor vulvovaginal
- (11) incluyendo masa en la mama y enfermedad de la mama fibroquística
- (12) incluyendo malestar general y deterioro del estado funcional

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs.

Los siguientes acontecimientos adversos graves se han notificado en mujeres que utilizan AHCs:

Trastornos tromboembólicos venosos;
Trastornos tromboembólicos arteriales;
Hipertensión;
Tumores hepáticos;

Aparición o empeoramiento de afecciones para las que la asociación con el uso de AHC no es concluyente: Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestásica;

- Cloasma;
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama aumenta de forma muy leve entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, este aumento es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Se desconoce si la causa es el uso de AHC.

Interacciones

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos (inductores enzimáticos) pueden causar sangrado intermenstrual y/o el fracaso del anticonceptivo.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones:

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre Drovelis

Pueden aparecer interacciones con medicamentos inductores de enzimas microsomales. Esto puede producir un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y puede dar lugar a sangrado intermenstrual y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva.

- Manejo

La inducción enzimática se puede producir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Tras la interrupción del tratamiento, la inducción enzimática puede prolongarse hasta 4 semanas.

- Tratamiento de corta duración

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AHC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tratamiento con el medicamento concomitante y durante 28 días después de su interrupción. Si el tratamiento con alguno de estos medicamentos se prolonga más allá del final de las tabletas rosas activas del envase del AHC, las tabletas blancas de placebo deben desecharse y se debe iniciar siguiente blíster del AHC de inmediato.

- Tratamiento de larga duración

En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo no hormonal fiable.

Las siguientes interacciones se han notificado en la literatura médica.

Medicamentos que aumentan el aclaramiento de los AHC (inducción enzimática), por ejemplo:

barbitúricos, bosentán, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicamentos para el VIH (p. ej., ritonavir, nevirapina y efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos a base de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Medicamentos con efectos variables sobre el aclaramiento de los AHC: Muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, incluyendo combinaciones con inhibidores de VHC, pueden

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestágenos, cuando se administran concomitantemente con los AHCs. Estos cambios pueden ser clínicamente significativos en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la ficha técnica de la medicación concomitante para el VIH/VHC para identificar las posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos deben usar un método anticonceptivo de barrera adicional.

Medicamentos que reducen el aclaramiento de los AHC (inhibidores enzimáticos):

La relevancia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de estrógenos o progestágenos, o ambas.

- Posibles interacciones con drospirenona:

En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día) / etinilestradiol (0,02 mg/día), la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol durante 10 días aumentó el área bajo la curva durante un periodo de 24 horas (AUC(0-24 h)) de drospirenona (y etinilestradiol) en 2,7 veces (y 1,4 veces, respectivamente).

- Posibles interacciones con estetrol:

Estetrol es glucuronizado predominantemente por la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7. No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con estetrol y el inhibidor potente de la UGT ácido valproico.

Efectos de Drovelis sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

En base a los estudios de inhibición in vitro y los estudios de interacción in vivo en las voluntarias que toman omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, una interacción de la drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros principios activos es poco probable.

En base a los estudios de inhibición in vitro, una interacción del estetrol contenido en Drovelis con el metabolismo de otros principios activos es poco probable.

Interacciones farmacodinámicas

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso concomitante con los medicamentos para el VHC que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, puede aumentar el riesgo de elevaciones de la ALT en las mujeres que toman medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHC. Las mujeres con medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol tuvieron una tasa de aumento de la ALT similares a las de no recibir ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de las mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda proceder con precaución con la administración conjunta con la pauta terapéutica de combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina.

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio. Sin embargo, no se ha estudiado el uso concomitante de Drovelis con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, deben analizarse los niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Poblaciones Especiales:

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Drovelis no está indicado después de la menopausia.

Insuficiencia renal

Drovelis no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Drovelis está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos con Drovelis en pacientes con insuficiencia hepática. Drovelis está contraindicado en pacientes con una enfermedad hepática grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Drovelis solo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Drovelis en adolescentes menores de 16 años de edad. No se dispone de datos.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración:

Cómo tomar Drovelis

Vía oral.

Se debe tomar una tableta al día durante 28 días consecutivos. Las tabletas se deben tomar todos los días, aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blíster. Cada envase comienza con 24 tabletas rosas activas, seguidos de 4 tabletas blancas de placebo. Cada envase nuevo se comienza el día siguiente de la última tableta del envase anterior.

Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. Se debe colocar en el blíster de tabletas la pegatina correspondiente al día de la semana en que se ha tomado la primera tableta.

El sangrado por privación comienza generalmente 2 - 3 días después de empezar las tabletas blancas de placebo y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase.

Cómo empezar a tomar Drovelis

- Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el último mes) Las tabletas se empezarán a tomar el primer día del ciclo menstrual de la mujer (es decir, el primer día de sangrado menstrual). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Si la primera tableta se toma en los días 2 a 5 de la menstruación de la mujer, este medicamento no será eficaz hasta después de los primeros 7 días consecutivos de la toma de la tableta rosa activa. Por lo tanto, también debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable, como el preservativo, durante esos primeros 7 días. La posibilidad de embarazo debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Drovelis.

- Cambio de un AHC (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debería empezar a tomar Drovelis preferiblemente al día siguiente de la última tableta activa (la última tableta que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin tabletas o con tabletas de placebo de su AOC anterior.

En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Drovelis preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.

- Cambio de un método solo con progestágeno (tableta de solo progestágeno, inyección, implante) o de un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno

La mujer puede cambiar cualquier día de la tableta de solo progestágeno (de un implante o SIU, el día de su extracción, y de un inyectable, el día en el que debiera administrarse la siguiente inyección), pero en todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días de la toma de tabletas.

- Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre

Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se debe aconsejar que utilice, además, un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si ha mantenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer periodo menstrual.

Para las mujeres que están en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

Conducta a seguir si se olvida la toma de alguna tableta

Las tabletas blancas de placebo de la última fila del blíster pueden omitirse. Sin embargo, se deben desechar para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de tabletas de placebo.

Las siguientes recomendaciones solo se refieren a tabletas rosas activas olvidadas:

Si han transcurrido menos de 24 horas desde que la usuaria olvidó tomar cualquiera de las tabletas rosas activas, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer deberá tomar la tableta tan pronto como sea posible y continuar tomando las siguientes tabletas a la hora habitual.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si han transcurrido más de 24 horas desde que olvidó tomar cualquiera tableta rosa activa, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con las tabletas olvidadas puede seguir las dos reglas básicas siguientes:

El intervalo recomendado para las tabletas sin hormonas es de 4 días, por lo que la toma de tabletas nunca debe interrumpirse durante más de 7 días.

Para conseguir una supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario- ovárico se necesitan siete días de toma ininterrumpida de tabletas rosas activos.

En consecuencia, pueden aplicarse las siguientes recomendaciones en la práctica diaria:

Día 1 a 7

La usuaria debe tomar la última tableta olvidada lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos tabletas a la vez. Después debe tomar las tabletas a la hora habitual. Además, se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera, como un preservativo, hasta que se hayan completado los 7 días de toma ininterrumpida de las tabletas rosas activas. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los 7 días anteriores, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantas más tabletas se olviden y cuanto más cerca se esté de la fase de tabletas de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 8 a 17

La usuaria debe tomar la última tableta olvidada lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos tabletas a la vez. Después debe continuar tomando las siguientes tabletas a la hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado correctamente las tabletas en los 7 días anteriores a la primera tableta olvidada, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado más de 1 tableta, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales hasta que se hayan completado los 7 días de toma ininterrumpida de las tabletas rosas activas.

Día 18 a 24

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la proximidad de la fase de tabletas de placebo. Sin embargo, si se ajusta el calendario de toma de tabletas, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, si se sigue cualquiera de las dos opciones siguientes, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al olvido de la tableta. Si este no es el caso, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones anticonceptivas adicionales hasta que haya completado 7 días de toma ininterrumpida de tabletas rosas activas.

La usuaria debe tomar la última tableta olvidada lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos tabletas a la vez. Después seguirá tomando las tabletas a la hora habitual,

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hasta que las tabletas rosas activas se hayan acabado. Las 4 tabletas de placebo de la última fila deben desecharse. Empezará a tomar las tabletas activas del siguiente blíster de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga un sangrado por privación antes de finalizar las tabletas rosas activas del segundo blíster, pero puede presentar manchado o sangrado intermenstrual en los días que toma las tabletas rosas activas.

También se puede aconsejar a la mujer que deje de tomar las tabletas rosas activas del blíster actual. A continuación, deberá tomar las tabletas blancas de placebo de la última fila durante un máximo de 4 días, incluidos los días en que olvidó tomar las tabletas y, posteriormente, continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer se olvidó de tomar las tabletas y, posteriormente, no presenta sangrado por privación en la fase de tabletas placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma de la tableta rosa activa, se deberá tomar una nueva tableta activa (de sustitución) lo antes posible. Si es posible, la nueva tableta rosa activa se deberá tomar en las 24 horas siguientes a la hora habitual en que se toma la tableta. Si han transcurrido más de 24 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvido de tomar las tabletas de la sección 4.2, “Conducta a seguir si se olvida la toma de alguna tableta”. Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de tabletas, deberá tomar la (las) tableta(s) rosas activas adicionales que necesite de otro blíster.

Cómo retrasar una hemorragia por privación

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro blíster de Drovelis sin tomar las tabletas blancas de placebo del blíster actual. Esta pauta puede prolongarse durante el tiempo que se desee, hasta que las tabletas rosas activas del segundo blíster se terminen. Durante este periodo de prolongación, la mujer puede presentar sangrado intermenstrual o manchado. A continuación, se reanuda la toma regular de Drovelis después de la fase de tabletas de placebo.

Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase de tabletas de placebo los días que desee. Cuanto más breve sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga un sangrado por privación y pueda presentar sangrado intermenstrual y manchado durante la toma del siguiente blíster (igual que cuando se retrasa un período).

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grupo etario: Drovelis solo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Drovelis en adolescentes menores de 16 años de edad. Drovelis no está indicado después de la menopausia.

Condición de venta:

Control especial		Venta Libre	
Venta con fórmula médica	X	Uso Institucional	

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión con última revisión 19 de Mayo 2021 allegados mediante radicado 20221033340
- IPP versión última revisión 19 de Mayo 2021 allegados mediante radicado 20221033340
- Plan de Gestión de Riesgo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario; declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002; aprobación de inserto, información para prescribir (IPP) versión última revisión 19 de Mayo 2021 allegados mediante radicado 20221033340 y plan de gestión de riesgo; para el producto DROVELIS TABLETAS RECUBIERTAS; principios activos drospirenona y estetrol, en la indicación: Anticoncepción oral.

El interesado desarrolló estudios preclínicos de farmacología, farmacocinética, farmacodinamia primaria y secundaria, estudios de toxicología de genotoxicidad con potencial genotóxico débil. Estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo en ratas y conejos evidenció que estetrol (E4) indujo efectos embriofetales y retraso del crecimiento fetal a dosis tóxicas de E4 para las madres, un efecto conocido de los estrógenos en animales y aumento en la incidencia en los huesos largos

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

doblados/cortos y la escápula doblada acompañada de costillas noduladas y/o dobladas. Estudio de carcinogenicidad durante 2 años de E4 evidenció un aumento de las neoplasias epiteliales uterinas y del cuello uterino, neoplasias del estroma uterino, neoplasias de la glándula mamaria y neoplasias de la hipófisis en ratones y un aumento de las neoplasias de la glándula mamaria en ratas. Todas las lesiones proliferativas neoplásicas o no neoplásicas se atribuyen a las propiedades estrogénicas de E4. Los niveles de dosis no considerados carcinogénicos en ninguna de las especies se asociaron con exposiciones a E4 inferiores a las exposiciones bajo las condiciones de dosificación propuestas para E4/DRSP 15/3 mg. Drospirenona (DRSP) no fue carcinogénica en ratones o ratas a niveles de dosis orales de hasta 10 mg/kg/día. Sin embargo, la información de prescripción de Yasmin® (2017) menciona un aumento de la incidencia de carcinomas en la glándula Harderiana en ratones hembra y un aumento de la incidencia de feocromocitoma benigno y total de la glándula suprarrenal en ratas hembra a este nivel de dosis. Estudio de toxicología en dosis repetida con la asociación durante 13 semanas, evidenciaron riesgo de hiperglicemia reversible en monos hembras.

Los estudios preclínicos de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados con estetrol monohidrato (E4) y drospirenona (DRSP) y un estudio de toxicidad por dosis repetidas durante 13 semanas en monos hembra con la combinación E4/DRSP, proporcionaron datos adecuado para evaluar la seguridad de E4 en combinación con DRSP, en el marco del esquema de tratamiento propuesto de comprimidos diarios de E4/DRSP 15/3 mg durante 24 días, seguido por comprimidos de placebo diarios durante 4 días.

Los datos de farmacodinámica primaria in vitro e in vivo demostraron que E4 es un estrógeno débil y selectivo. E4 demostró una unión altamente selectiva a los receptores humanos de estrógenos (ER), que se une a ER α y ER β , con una afinidad de 4 a 5 veces mayor por ER α en comparación con ER β . La afinidad de unión de E4 por ER α fue al menos 25 veces menor en comparación con estradiol (E2). La potencia de E4 con respecto a su actividad estrogénica observada in vivo fue por lo general 10 a 20 veces menor que la potencia de etinilestradiol (EE) y también fue menor a la potencia de E2.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allegan dos estudios fundamentales de fase III: MIT-Es0001-C301 y MIT-Es0001-C302, que se diseñaron para obtener el número suficiente de ciclos de exposición de riesgo a E4/DRSP (ciclos durante los cuales no se usaron otros métodos anticonceptivos, solo el medicamento de estudio) en el subconjunto de mujeres con 35 años o menos para cumplir con los criterios de la FDA (dos ensayos independientes con 10.000 ciclos completados) y de la EMA sobre la precisión de la estimación del Índice de Pearl (número de embarazos durante el tratamiento por 100 años mujeres de exposición).

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las mujeres reclutadas registraron a diario el sangrado vaginal y la ingestión del medicamento, mientras que el hecho de relaciones sexuales y uso de cualquier otro anticonceptivo era registrado al final de cada ciclo.

- **Estudio MIT-Es0001-C301:** Estudio fase III, multicéntrico, abierto, de un solo brazo para evaluar la eficacia y seguridad anticonceptiva de un anticonceptivo oral combinado que contiene 15 mg de Estetrol y 3 mg de Drospirenona. E4/DRSP 15/3; 13 ciclos (1 ciclo = 28 días). Reclutó a los sujetos de centros en Europa y Rusia y se realizó de junio de 2016 a abril de 2018. Se presentaron 5 embarazos durante el tratamiento en 14.759 ciclos de exposición de riesgo. El Índice de Pearl alcanzado en mujeres entre 18 a 35 años llegó a 0,44, con un intervalo de confianza del 95% de 0,14 a 1,03. No se presentaron embarazos en mujeres con 36 a 50 años, por lo que los Índices de Pearl para la población general de 18 a 50 años fue menor. La tasa acumulativa de embarazos durante el tratamiento de 1 año fue 0,45% (0,19% - 1,09%) para sujetos entre 18 a 35 años y 0,39% (0,16% - 0,94%) para sujetos entre 18 a 50 años, es decir, la probabilidad de protección anticonceptiva hasta 1 año de tratamiento fue aproximadamente 99,6 %. La tasa acumulativa de embarazos durante el tratamiento por falla del método de 1 año fue 0,28 % (0,09 %, 0,86 %) para sujetos con 18 a 35 años y 0,24 % (0,08 %, 0,74 %) para sujetos con 18 a 50 años, es decir, la probabilidad de protección anticonceptiva hasta 1 año de tratamiento fue 99,7%. La tasa de cumplimiento real de sujetos que afirmaron no faltar a ningún comprimido fue del 87%. Y con respecto al patrón de sangrado, más del 80% de mujeres experimentaron sangrado programado por ciclo, 90% o más de los sujetos no experimentaron sangrado no programado que requiriera el uso de protección sanitaria y cerca del 80 % de los sujetos no experimentó ningún sangrado no programado en total por ciclo. En consecuencia, la discontinuación debida a TEAE relacionados con el patrón de sangrado fue baja (2,6%).
- **Estudio MIT-Es0001-C302:** Estudio fase III, multicéntrico, abierto, de un solo brazo para evaluar la eficacia y seguridad anticonceptiva de un anticonceptivo oral combinado que contiene 15 mg de Estetrol y 3 mg de Drospirenona. E4/DRSP 15/3; 13 ciclos (1 ciclo = 28 días). Reclutó a los sujetos de centros en Estados Unidos y Canadá y se realizó de agosto de 2016 a noviembre de 2018. Se presentaron 26 embarazos durante el tratamiento en mujeres entre 16 a 35 años con 12.763 ciclos de exposición en riesgo y un Índice de Pearl (IC del 95%) de 2,65 (1,73 - 3,88). La tasa acumulativa de embarazos durante el tratamiento de 1 año (IC del 95%) fue 2,06% (1,40%, 3,04%) para participantes entre 16 a 35 años y

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2,00% (1,38%, 2,91%) para participantes entre 16 a 50 años, es decir, la probabilidad de protección anticonceptiva hasta 1 año de tratamiento fue aproximadamente 98%. La tasa de cumplimiento real de sujetos que afirmaron no faltar a ningún comprimido fue del 78%. Y con respecto al patrón de sangrado, más del 90% de mujeres experimentaron sangrado programado por ciclo, 95% o más de los sujetos no experimentaron sangrado no programado que requiriera el uso de protección sanitaria y cerca del 85% de los sujetos no experimentó ningún sangrado no programado en total por ciclo. En consecuencia, la discontinuación debida a TEAE relacionados con el patrón de sangrado fue baja (3,4%).

Con respecto a la seguridad, se analizaron los eventos adversos emergentes durante el tratamiento (EAET) a partir de los estudios de fase II y los dos estudios de fase III en conjunto. Los EAET que se consideraron relacionados con E4/DRSP 15/3 mg se encontraron con más frecuencia en la SOC trastornos del sistema reproductivo y de las mamas (15,8 %), seguida de trastornos psiquiátricos (5,6 %), trastornos del sistema nervioso (4,5 %), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (4,1 %), trastornos gastrointestinales (3,6 %), exploraciones complementarias (3,2 %) e infecciones e infestaciones (0,9 %). Los EAET informados con más frecuencia considerados relacionados (≥ 1 %) fueron, en orden de frecuencia descendente, metrorragia (4,3 %), cefalea (3,2 %), acné (3,2 %), hemorragia vaginal (2,7 %), dismenorrea (2,4 %), dolor en las mamas (2,1 %), aumento de peso (2,0 %), sensibilidad mamaria (1,8 %), disminución de la libido (1,5 %), náuseas (1,4 %), menorragia (1,3 %) y cambios de humor (1,3 %).

La Sala considera que teniendo en cuenta que el estetrol (E4) es una versión sintética de un producto natural producido por el hígado fetal humano, la Sala recomienda no otorgar la declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.1.2. TYMLOS

Expediente : 20242674
Radicado : 20221273240
Fecha : 23/12/2022
Interesado : BIOSIDUS COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada dosis (40 microlitros) contiene 80 microgramos de abaloparatida.
Cada pen precargado contiene 3 mg de abaloparatida en 1,5 ml
corresponden a 2 miligramos por ml).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

TYMLOS está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura definida como antecedentes de fractura osteoporótica, múltiples factores de riesgo de fractura o pacientes que han fracasado o son intolerantes a otra terapia disponible para la osteoporosis.

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, TYMLOS reduce el riesgo de fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales

Contraindicaciones:

TYMLOS está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad sistémica a la abaloparatida o a cualquier componente de la formulación del producto. Las reacciones han incluido anafilaxia, disnea y urticaria.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de osteosarcoma

La abaloparatida provocó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de osteosarcoma en ratas macho y hembra después de la administración subcutánea a exposiciones de 4 a 28 veces la exposición humana a la dosis clínica de 80 mcg. Se desconoce si TYMLOS causará osteosarcoma en humanos.

Se ha notificado osteosarcoma en pacientes tratados con un análogo de PTH en el entorno posterior a la comercialización; sin embargo, no se ha observado un mayor riesgo de osteosarcoma en estudios observacionales en humanos. Hay datos limitados que

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

evalúan el riesgo de osteosarcoma más allá de los 2 años de TYMLOS y/o el uso de un análogo de PTH.

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

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

Hipotensión Ortostática

La hipotensión ortostática puede ocurrir con TYMLOS, generalmente dentro de las 4 horas posteriores a la inyección. Los síntomas asociados pueden incluir mareos, palpitaciones, taquicardia o náuseas, y pueden resolverse haciendo que el paciente se acueste. Para las primeras dosis, TYMLOS debe administrarse donde el paciente pueda sentarse o acostarse si es necesario.

Hipercalcemia

TYMLOS puede causar hipercalcemia. No se recomienda TYMLOS en pacientes con hipercalcemia preexistente o en pacientes que tienen un trastorno hipercalcémico subyacente, como hiperparatiroidismo primario, debido a la posibilidad de exacerbar la hipercalcemia.

Hiper calciuria y Urolitiasis

TYMLOS puede causar hiper calciuria. Se desconoce si TYMLOS puede exacerbar la urolitiasis en pacientes con urolitiasis activa o con antecedentes de urolitiasis. Si se sospecha urolitiasis activa o hiper calciuria preexistente, se debe considerar la medición de la excreción urinaria de calcio.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de TYMLOS se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de 49 a 86 años (edad media 69 años) que se aleatorizaron para recibir 80 mcg de TYMLOS (N = 824) o placebo (N = 821), administrado por vía subcutánea una vez al día durante 18 meses.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas más comunes en el ensayo. Estas reacciones adversas generalmente no estaban presentes al inicio del estudio, ocurrieron más comúnmente con TYMLOS que con el placebo y ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con TYMLOS.

Reacciones adversas comunes informadas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis*		
Término preferido	TYMLOS (N=822) (%)	Placebo (N=820) (%)
Hipercalcuria	11	9
Mareo	10	6
Náuseas	8	3
Dolor de cabeza	8	6
Palpitaciones	5	0.4
Fatiga	3	2
Dolor abdominal superior	3	2
Vértigo	2	2

* Reacciones adversas notificadas en ≥ 2 % de los pacientes tratados con TYMLOS.

Hipotensión ortostática

Se informaron reacciones adversas de hipotensión ortostática en el 1% de los pacientes que recibieron TYMLOS y en el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo. Más pacientes tratados con TYMLOS (10%) informaron mareos en comparación con el placebo (6%)

Taquicardia

TYMLOS se ha asociado con un aumento dependiente de la dosis en la frecuencia cardíaca que se desarrolló dentro de los 15 minutos posteriores a la inyección y se resolvió en aproximadamente 6 horas.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el primer mes del ensayo, las reacciones en el lugar de la inyección se evaluaron diariamente una hora después de la inyección. TYMLOS tuvo una incidencia más alta que el placebo de enrojecimiento en el lugar de la inyección (58% frente a 28%), edema (10%

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

frente a 3%) y dolor (9% frente a 7%). Se informó enrojecimiento intenso, edema intenso y dolor intenso entre el 2,9%, el 0,4% y el 0,4% de los pacientes tratados con TYMLOS.

Anomalías de Laboratorio

Hipercalcemia

En el ensayo clínico de mujeres con osteoporosis posmenopáusica, TYMLOS provocó aumentos en las concentraciones de calcio sérico.

Incrementos en el Ácido Úrico Sérico

TYMLOS aumentó las concentraciones de ácido úrico en suero. En el ensayo de osteoporosis posmenopáusica, entre los pacientes con concentraciones basales normales de ácido úrico,

el 25% de los pacientes del grupo TYMLOS y el 6% de los pacientes del grupo placebo tenían al menos una concentración posbasal por encima del rango normal. La hiperuricemia observada en los pacientes tratados con TYMLOS no se asoció con un aumento de las reacciones adversas de gota o artralgia con respecto a lo observado con el placebo.

Hipercalciuria y Urolitiasis

En el ensayo clínico de mujeres con osteoporosis posmenopáusica, la incidencia general de una relación calcio: creatinina en orina >400 mg/g fue mayor con TYMLOS que con placebo (20% frente a 15%, respectivamente). Se informaron urolitiasis en el 2,1% de los pacientes tratados con TYMLOS y en el 1,7% de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Por esta razón, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra TYMLOS en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o frente a otros productos puede resultar engañosa.

De los pacientes que recibieron TYMLOS durante 18 meses, el 49% (300/610) desarrolló anticuerpos anti-abaloparatida, de estos, el 68% (201/297) desarrolló anticuerpos neutralizantes contra abaloparatida. De los pacientes con anticuerpos antiabaloparatida analizados para reactividad cruzada, el 2,3% (7/298) desarrolló reactividad cruzada con PTHrP, el 43% (3/7) desarrolló anticuerpos neutralizantes contra PTHrP y el 0% (0/298) desarrolló anticuerpos de reacción cruzada a la PTH. La formación de anticuerpos no pareció tener ningún impacto clínicamente significativo en los criterios de valoración de

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

seguridad o eficacia, incluida la respuesta de la densidad mineral ósea (DMO), la reducción de fracturas o los eventos adversos.

La mayoría de los pacientes con anticuerpos anti-abaloparatida durante el tratamiento con TYMLOS, el 85% (256/300), tuvieron mediciones de anticuerpos de seguimiento seis meses después de finalizar la terapia con TYMLOS. Entre estos pacientes, el 56% (143/256) siguió siendo positivo para anticuerpos.

Experiencia posterior a la comercialización

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

- Distensión abdominal, dolor abdominal
- Estreñimiento, diarrea, vómitos
- Astenia, letargo, malestar
- Insomnio
- Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas, disnea (en el contexto de reacciones alérgicas)
- Prurito, sarpullido
- Dolor generalizado y dolor en huesos, articulaciones, espalda y extremidades
- Espasmos musculares de la pierna y la espalda
- Reacciones en el lugar de la inyección, incluidos hematomas, hemorragia, prurito y sarpullido

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas

Vía de administración: Vía Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

- Dosificación: La dosis recomendada de TYMLOS es de 80 mcg por vía subcutánea una vez al día.
- Grupo Etareo: Mujeres posmenopáusicas

Condición de venta:

Control especial		Venta Libre	
------------------	--	-------------	--

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Venta con fórmula médica	X	Uso Institucional	
--------------------------	---	-------------------	--

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegados mediante radicado 20221273240
- IPP versión allegados mediante radicado 20221273240

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221273240 se solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario de abaloparatida solución inyectable, pen precargado que contiene 3 mg en 1,5 ml, cada dosis de 40 microlitros suministra 80 microgramos (Tymlos MR), para la indicación “tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura definida como antecedentes de fractura osteoporótica, múltiples factores de riesgo de fractura o pacientes que han fracasado o son intolerantes a otra terapia disponible para la osteoporosis. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, TYMLOS reduce el riesgo de fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales.” Así mismo solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos y aprobación de inserto e IPP allegados mediante radicado 20221273240.

Como soporte presenta:

- Refiere estudios preclínicos de farmacodinamia, farmacocinética, toxicidad aguda, subaguda, crónica, reproductiva, genotoxicidad, carcinogénesis, mutagenicidad, y tolerancia local de baaloparatida (BA058), los cuales fueron suficientes para justificar el desarrollo de estudios clínicos. Se informan efectos esperables de un análogo de parathormona: alteración de recambio óseo (estimula la formación ósea con menos reabsorción ósea y efectos hipercalcémicos), hipercalcemia, hipofosfatemia, aumento de fosfatasa alcalina, daño renal, alteraciones cardíacas (baja de presión arterial, aumento de frecuencia cardíaca), baja en producción de células sanguíneas, osteosarcoma.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- ii. Refiere estudios clínicos fase 1 BA058-05-010, 2-52-52127-001, BA058-05-001, BA058-05-001B, BA058-05-012 realizados en personas sanas y BA058-05-011 en personas con alteración de la función renal, que evaluaron tolerabilidad, seguridad, farmacodinamia, farmacocinética y dosis. Se confirman efectos sobre recambio óseo y en bioquímica sanguínea. No surgieron nuevas señales de seguridad derivadas de los estudios fase 1, se encontró que el deterioro de la función renal aumenta la exposición al principio activo.
- iii. Refiere estudios clínicos fase 2 BA058-05-002 de búsqueda de dosis y efectos en pacientes y BA058-05-007 utilizando un sistema de administración de microarrays transdérmicos recubiertos (BA058 transdérmico) en mujeres posmenopáusicas sanas con osteoporosis, en los que se confirma el efecto de abaloparatida en la densidad mineral ósea y demás efectos metabólicos, se definió como mejor dosis terapéutica 80 mcg/día por vía subcutánea, no surgió información sobre nuevas señales de seguridad.
- iv. Refiere estudios de eficacia Fase III
 - 1. Estudio NCT01343004 (BA058-05-003, ACTIVE) con diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y teriparatide para evaluar la seguridad y la eficacia de abaloparatida subcutánea (SC) para la prevención de nuevas fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas ambulatorias con osteoporosis grave y riesgo de fracturas. Incluyó 2463 pacientes que recibieron una inyección subcutánea (SC) diaria de 80 µg, por un período de 18 meses.
Los resultados más importantes fueron:
 - a. Reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales frente a placebo (0,58% frente a 4,22%, respectivamente, $p < 0,0001$) reducción relativa del riesgo (RRR) del 86%.
 - b. No diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de fractura no vertebral, con un cociente de riesgos instantáneos = 0,79 ($p = 0,4383$).

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- c. Reducción del 43% en el riesgo de fracturas clínicas en el grupo de abaloparatida SC frente al grupo de placebo, cociente de riesgos instantáneos (HR) 0,57, IC del 95%: 0,35, 0,91, log-rank $p = 0,0165$. Las tasas de eventos estimadas por Kaplan-Meier (K-M) a los 19 meses fueron del 4,0% frente al 8,3% para abaloparatida SC frente a placebo
- d. Los eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAE) más frecuentes en el grupo de abaloparatida-SC fueron hipercalcemia (11,3%), mareos (10,0%), artralgia (8,6%), dolor de espalda (8,5%), infección del tracto respiratorio superior (8,3%) y náuseas (8,3%).
 - i. Los TEAE con la mayor diferencia entre los grupos de tratamiento y que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de abaloparatida SC incluyeron palpitaciones, mareos y náuseas.
 - ii. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del fármaco del estudio ocurrieron con menos frecuencia en los grupos de placebo (6,1%) y teriparatida (6,8%) que en el grupo de abaloparatida SC (9,9%). Los eventos adversos más frecuentes que llevaron a la interrupción del estudio en el grupo de abaloparatida SC fueron náuseas (1,6%), mareos (1,2%), dolor de cabeza (1,0%) y palpitaciones (0,9%).
- e. El 49,2% (300/610) de los pacientes que recibieron abaloparatida-SC desarrolló anticuerpos antiabaloparatida. De estos, el 63,8% (190/298) mostró evidencia de anticuerpos neutralizantes in vitro, sin evidencia de que afecten la eficacia.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Estudio NCT 01657162 (BA058-05-005 ACTIVE EXTEND) de extensión sin grupo control que evaluó 24 meses de tratamiento estándar de la osteoporosis con alendronato después de completar 18 meses de tratamiento con abaloparatida o placebo en el NCT01343004 (BA058-05-003, ACTIVE), de 1.600 planificados se analizaron 963 pacientes, se encontró que se mantiene el beneficio, sin que surgieran nuevas señales de seguridad.
3. Estudio NCT 03710889 (BA058-05-020) abierto, de un solo brazo en el que se evaluaron los efectos tempranos de la abaloparatida en los índices de formación y reabsorción ósea basados en tejidos) período de tratamiento (3 meses). El número real de sujetos inscritos fue de 23.
4. Estudio ITM-058-301 (estudio japonés ACTIVE-J) aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de confirmación de abaloparatide (ITM-058) en 195 pacientes con osteoporosis y alto riesgo de fractura (130 recibieron 80 µg de abaloparatide por vía subcutánea una vez al día durante 78 semanas (18 meses), 65 recibieron placebo. El criterio principal de valoración de la eficacia es el cambio porcentual en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar (L1-L4) en la última visita, se verificó la superioridad del grupo ITM-058 frente al grupo placebo. No se observaron hallazgos de seguridad clínicamente problemáticos ni nuevos problemas de seguridad.
5. Estudio NCT04974723 (BA058-05-028) de cohorte observacional retrospectivo que evaluó la eficacia y la seguridad cardiovascular de la abaloparatida en mujeres posmenopáusicas nuevas en las terapias anabólicas. 335 pacientes en la cohorte de abaloparatida y 375 pacientes en la cohorte de teriparatida tuvieron una fractura no vertebral [HR (95% IC): 0,89 (0,77, 1,03)] y 121 y 154 pacientes en las cohortes de abaloparatida y teriparatida,

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respectivamente, tuvieron una fractura de cadera [HR (95% IC): 0,78 (0,62; 1,00)] durante 19 meses después de la fecha índice. El riesgo del criterio de valoración compuesto de infarto de miocardio/accidente cerebrovascular/muerte CV en el hospital desde el comienzo del período índice hasta los 19 meses fue similar entre las cohortes de abaloparatida y teriparatida [HR (95% IC): 1,00 (0,84; 1,20)]. De manera similar, el riesgo de nuevos eventos de los criterios de valoración compuestos de IM/ictus/insuficiencia cardíaca/muerte CV hospitalaria desde el comienzo del período índice fue similar entre las cohortes de abaloparatida y teriparatida [HR (95% IC): 1,05 (0,93, 1,19)].

6. Presenta PBRER del 28 de abril de 2020 hasta el punto de bloqueo de datos (DLP) del 27 de abril de 2021. Aprobado en los EE. UU. el 28 de abril de 2017. Durante el programa de desarrollo clínico desde 2005 hasta el DLP de este informe, 2480 han estado expuestos al producto en investigación (abaloparatida) en ensayos clínicos completados y en curso realizados por Radius; se estima que desde el lanzamiento de abaloparatida en los EE. UU. hasta marzo de 2022 se dispensaron un total de 571.415 pens de abaloparatida, lo que resulta en un estimado de 47.618 años-paciente de exposición a abaloparatida. Se informa que los riesgos importantes identificados son hipercalcemia e hipotensión ortostática y que los riesgos potenciales importantes son desarrollo de osteosarcoma y eventos cardiovasculares graves

La Sala considera que el interesado debe retirar de indicaciones lo siguiente “En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, TYMLOS reduce el riesgo de fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales”, lo anterior en concordancia con lo expresado en el Artículo 2 del Decreto 677 de 1995, que define las Indicaciones como los “Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en las indicaciones no se debe incluir ninguna proclama o atributo que se asocie con efectos terapéuticos consecuencia de los efectos farmacológicos, por ejemplo, “disminución de morbilidad”, ya que puede inducir a una interpretación

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

equivoca de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica, pues presenta información desbalanceada. Asimismo, la Sala precisa que los resultados o las consecuencias de los tratamientos tampoco deben incluirse en las indicaciones, como por ejemplo: “reducción de riesgo de morbilidad” o “disminución de la mortalidad cardiovascular” o “reducción del riesgo de fracturas”, entre otros.

Además, la información relacionada con los posibles beneficios y riesgos, así como sus tamaños de efecto y contexto, se puede presentar de manera balanceada en apartados diferentes al de “Indicaciones”.

Debe ajustar la IPP y el inserto al presente concepto.

Teniendo en cuenta que abaloparatida es un análogo sintético de una fracción de la hormona paratiroidea, producto natural producido por la glándula paratiroides, la Sala recomienda no otorgar la declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002.

Así mismo, allegar PGR.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.1.1.3. PIQRAY® 200 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20199754
Radicado : 20211056897 / 20211209123 / 20221201418
Fecha : 7/09/2022
Interesado : NOVARTIS PHARMA AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica)

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

Reacciones cutáneas severas

Se han notificado reacciones cutáneas severas con Piqray. En el estudio clínico de fase III, se comunicaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Desde la comercialización del producto, se ha notificado alguna reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas severas.

Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, Piqray debe suspenderse de forma

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia severa, en algunos casos asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratadas con Piqray. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal desde la comercialización.

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

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

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

En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8 a 10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió a sus valores iniciales (normales).

En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas. La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia.

Neumonitis

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

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

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

La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificaron suspensiones definitivas

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

del tratamiento debido a EA en el 25% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo y/o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%).

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

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

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamyltransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina- aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens- Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Tabla 7: Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Piqray, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 8: Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Acta No. 08 de 2023 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda Hiperglucemia

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

Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2 a 220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 6 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

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

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (véase la Tabla 6 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Interacciones:

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

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP

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

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib

Sustratos de la CYP3A4

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

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

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de la Warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

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

Anticonceptivos hormonales

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

Poblaciones Especiales:

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.
Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología
Población destinataria general

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

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

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

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA). Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

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

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg
¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.		

En las Tablas 2, 3 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Hiperglucemia

Se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y se deben recomendar cambios en el estilo de vida según las pautas locales (p. ej., de la American Diabetes Association [ADA])

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

brindando asesoramiento en materia de ejercicio y alimentación (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, pocos carbohidratos, mucha fibra, poca ingestión de alimentos procesados, tres comidas con una composición equilibrada de macronutrientes y dos refrigerios pequeños optativos en vez de una gran comida).

Deben determinarse los valores de glucosa plasmática en ayunas, de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o de ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la glucosa en ayunas (GA, en plasma o sangre) por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la GA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la GA disminuya a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la GA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
>LSN - 160 mg/dl o >LSN - 8,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
	Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.
>250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina ³) durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad). Si la GA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior. Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia. Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda ^{2,3} , se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda ^{2,3} (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado. Si la GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de < 500 mg/dl. Si se confirma un valor de GA > 500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.

¹ Los valores de glucosa en ayunas son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos.

² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinadionas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.

A33-FSA-FIM043 V03 2023-00-10

Erupción

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

Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción

Grado	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal [SC] con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos.
Grado 2 (10% a 30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides sistémicos. Si la erupción mejora a grado ≤ 1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción mejore a grado ≤ 1 . Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos, y antihistamínicos. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampolloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 4 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado ¹	Recomendación
Grado 1	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 2	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el mismo nivel de dosis. Si la diarrea reaparece como grado ≥ 2 , interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 3 ²	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 4 ²	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² El tratamiento de las pacientes también debe basarse en las normas asistenciales locales, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Otras reacciones adversas

Tabla 5 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y diarrea)

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray.

³ Para la elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración con la misma dosis si se observa una mejoría en ≤ 14 días, o bien reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior si hay una mejoría en >14 días.

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora RECURSO DE REPOSICIÓN contra la Resolución No. 2022029882 del 23 de agosto de 2022 emitido mediante Acta 6 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, con el fin de:

1. Que se conceda el presente recurso de reposición y que las consideraciones científicas en las que se sustenta sean referidas a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) para su correspondiente evaluación.
2. Que la evaluación farmacológica del medicamento Piqray® (sustancia activa: alpelisib), así como el prospecto y la declaración sucinta, sean aprobados. Asimismo, que la Honorable Comisión Revisora recomiende que se declare a la sustancia activa alpelisib como una nueva entidad química conforme a lo estipulado en el Decreto 2085 de 2002.
3. Que como consecuencia de lo que antecede, se revoque el Artículo primero de la Resolución No. 2022029882 del 23 de agosto de 2022 y que se emita la resolución correspondiente de aprobación del registro sanitario.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211056897 / 20211209123 / 20221201418 se presenta RECURSO DE REPOSICIÓN contra la Resolución No. 2022029882 del 23 de agosto de 2022 emitido mediante Acta 6 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, en la que se negó la evaluación farmacológica de alpelisib (PIQRAY®) tabletas recubiertas con 200 mg, en la indicación *“tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina”*. La recomendación de negación de la evaluación farmacológica se dio debido a que en el estudio clínico soporte principal *“se evidenció un efecto en sobrevida libre de progresión (PFS) con un HR=0,65 estadísticamente significativo, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global (OS) HR=0,86 (IC del 95%: 0,64; 1,15; p unilateral = 0,15); tampoco se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida.”*

En su argumentación el interesado presenta una síntesis de aspectos epidemiológicos y de marcadores genéticos del cáncer de mama para soportar que *“existe una clara necesidad médica aún no satisfecha de desarrollar nuevos tratamientos selectivos más eficaces y biomarcadores con capacidad predictiva que permitan seleccionar a los sujetos que más se benefician del tratamiento, además de responder al problema crítico de la resistencia al tratamiento endocrino y de la progresión consiguiente del cáncer”*.

Nuevamente argumenta que la sobrevida sin progresión es adecuada cuando la sobrevida global (SG) es mayor a 12 meses, como es la indicación solicitada. Señala que cuando la SG es mayor a 12 meses no es práctico realizar estudios que evalúen SG como variable principal, tanto por duración como por tamaño de muestra; que además las líneas de tratamiento posteriores pueden confundir y diluir el efecto en SG y que se retrasa el ingreso al mercado de intervenciones potencialmente útiles. Que el aumento de la SSP de 5,3 meses en el grupo de alpelisib más fulvestrant representa un beneficio clínicamente importante porque el retraso considerable de la progresión del cáncer permite aplazar la quimioterapia posterior.

Que el medicamento ha sido aprobado por otras agencias reguladoras con la misma información aportada y que ha sido utilizado ampliamente desde su comercialización.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Que el estudio fue diseñado para evaluar SSP y que esta variable es aceptada

Que ibociclib y palbociclib son medicamentos selectivos para el cáncer de mama avanzado a los que el INVIMA concedió inicialmente la autorización de comercialización basada en una evaluación de SSP el 30 de octubre de 2018 y el 31 de octubre de 2018, respectivamente

Reconoce que existe controversia sobre la idoneidad de SSP como criterio de valoración principal en ensayos clínicos sobre el cáncer de mama metastásico y otros tipos de cáncer.

Que grupos de expertos consideran la SSP es el criterio de valoración clínico más fiable y adecuado para el cáncer de mama metastásico RH+ HER2- y que la SG es deseable pero no imprescindible.

Nuevamente presenta resultados del estudio SOLAR-1 en el que se evidencia diferencia estadísticamente significativa en SSP en favor del grupo que recibió alpelisib, tendencia a mejora en SG, especialmente en subgrupos de pacientes con peor pronóstico (metástasis a pulmón y/o hígado) y con una mutación en la PIK3CA .

Aclara que en el estudio SOLAR-1 los pacientes con la mutación no son un subgrupo, sino una cohorte definida en el protocolo de investigación acordado con EMA y FDA, así como también se acordaron la asociación con fulvestran según el estado del arte al inicio del estudio, la inclusión de una cohorte sin la mutación y la variable de desenlace principal.

Señala que los efectos adversos son los conocidos para la clase de medicamentos y que son en general tolerables y manejables.

En relación con la calidad de vida señala que no hubo diferencias importantes en las evaluaciones realizadas, y que el beneficio radica en retrasar el inicio de quimioterapia.

En conclusión, la Sala concuerda con el interesado en que existe una necesidad médica de tratamientos más eficaces en pacientes con diversos tipos de cáncer, como lo es la indicación solicitada, y que el descubrimiento e intervención sobre nuevos marcadores es uno de los caminos para avanzar en la resolución de dicha necesidad. También concuerda la Sala, en que la información disponible permite concluir que en *mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama*

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina alpelisib produce un claro efecto en SSP, con una modesta tendencia favorable en SG en los análisis intermedios, sin deterioro de la calidad de vida; sin embargo, en el análisis final no se encontró diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global, lo que junto con el incremento de efectos adversos, significa para la Sala, que el balance beneficio riesgo de alpelisib en la indicación de interés es desfavorable.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar el recurso de reposición y ratificar el concepto del Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB.

3.1.1.4. PIQRAY® ALPELISIB 250 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20199783
Radicado : 20211057089 / 20211209135/ 20221203235
Fecha : 08/09/2022
Interesado : NOVARTIS PHARMA AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica)

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

Reacciones cutáneas severas

Se han notificado reacciones cutáneas severas con Piqray. En el estudio clínico de fase III, se comunicaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Desde la comercialización del producto, se ha notificado alguna reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas severas.

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

Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia severa, en algunos casos asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratadas con Piqray. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal desde la comercialización.

Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl), 3

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Neumonitis

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

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

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

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

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamyltransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina- aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens- Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 7: Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Piqray, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 8: Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

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

Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2 a 220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 6 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

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

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (véase la Tabla 6 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, por lo que respecta a la

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant. Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico) o inhibidores del ligando del receptor RANK (p. ej., denosumab). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos o inhibidores del ligando del RANK no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

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

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP

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

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib Sustratos de la YP3A4

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

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

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

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

Anticonceptivos hormonales

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología

Población destinataria general

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

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

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

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

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA). Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

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

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg
¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.		

En las Tablas 2, 3 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Hiperglucemia

Se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y se deben recomendar cambios en el estilo de vida según las pautas locales (p. ej., de la American Diabetes Association [ADA]) brindando asesoramiento en materia de ejercicio y alimentación (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, pocos carbohidratos, mucha fibra, poca ingestión de alimentos procesados, tres comidas con una composición equilibrada de macronutrientes y dos refrigerios pequeños optativos en vez de una gran comida).

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Deben determinarse los valores de glucosa plasmática en ayunas, de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o de ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la glucosa en ayunas (GA, en plasma o sangre) por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la GA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la GA disminuya a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la GA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
>LSN - 160 mg/dl o >LSN - 8,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
	Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.
>250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales² y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina³) durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad). Si la GA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior. Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia. Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3}, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3} (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado. Si la GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de < 500 mg/dl. Si se confirma un valor de GA > 500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
¹ Los valores de glucosa en ayunas son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos. ² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinadonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.	

Erupción

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

Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal [SC] con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos.
Grado 2 (10% a 30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides sistémicos. Si la erupción mejora a grado ≤ 1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción mejore a grado ≤ 1 . Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos, y antihistamínicos. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampolloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.
¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.	

Tabla 4 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHC)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Otras reacciones adversas

Tabla 5 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y diarrea)

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado ^{2,3} .
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior ² .
Grado 4	Suspender permanentemente la administración de Piqray.
¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE. ² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray. ³ Para la elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración con la misma dosis si se observa una mejoría en ≤ 14 días, o bien reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior si hay una mejoría en >14 días.	

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

Poblaciones especiales

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

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

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.
Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora RECURSO DE REPOSICIÓN contra la Resolución No. 2022029883 del 23 de agosto de 2022 emitido mediante Acta 6 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, con el fin de:

1. Que se conceda el presente recurso de reposición y que las consideraciones científicas en las que se sustenta sean referidas a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) para su correspondiente evaluación.
2. Que la evaluación farmacológica del medicamento Piqray® (sustancia activa: alpelisib), así como el prospecto y la declaración sucinta, sean aprobados. Asimismo, que la Honorable Comisión Revisora recomiende que se declare a la sustancia activa alpelisib como una nueva entidad química conforme a lo estipulado en el Decreto 2085 de 2002.
3. Que como consecuencia de lo que antecede, se revoque el Artículo primero de la Resolución No. 2022029883 del 23 de agosto de 2022 y que se emita la resolución correspondiente de aprobación del registro sanitario.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211057089 / 20211209135/ 20221203235 se presenta recurso de reposición contra la Resolución No. 2022029883 del 23 de agosto de 2022 emitido mediante Acta 6 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, en la que se negó la evaluación farmacológica de alpelisib (PIQRAY®) tabletas recubiertas con 250 mg, en la indicación *“tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina”*. La recomendación de negación de la evaluación farmacológica se dio debido a que en el estudio clínico soporte principal *“se evidenció un efecto en sobrevida libre de progresión (PFS) con un HR=0,65 estadísticamente significativo, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global (OS) HR=0,86 (IC del 95%: 0,64; 1,15; p unilateral = 0,15); tampoco se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida.”*

En su argumentación el interesado presenta una síntesis de aspectos epidemiológicos y de marcadores genéticos del cáncer de mama para soportar que *“existe una clara necesidad médica aún no satisfecha de desarrollar nuevos tratamientos selectivos más eficaces y biomarcadores con capacidad predictiva que permitan seleccionar a los sujetos que más se benefician del tratamiento, además de responder al problema crítico de la resistencia al tratamiento endocrino y de la progresión consiguiente del cáncer”*.

Nuevamente argumenta que la sobrevida sin progresión es adecuada cuando la sobrevida global (SG) es mayor a 12 meses, como es la indicación solicitada. Señala que cuando la SG es mayor a 12 meses no es práctico realizar estudios que evalúen SG como variable principal, tanto por duración como por tamaño de muestra; que además las líneas de tratamiento posteriores pueden confundir y diluir el efecto en SG y que se retrasa el ingreso al mercado de intervenciones potencialmente útiles. Que el aumento de la SSP de 5,3 meses en el grupo de alpelisib más fulvestrant representa un beneficio clínicamente importante porque el retraso considerable de la progresión del cáncer permite aplazar la quimioterapia posterior.

Que el medicamento ha sido aprobado por otras agencias reguladoras con la misma información aportada y que ha sido utilizado ampliamente desde su comercialización.

Que el estudio fue diseñado para evaluar SSP y que esta variable es aceptada

Que ibociclib y palbociclib son medicamentos selectivos para el cáncer de mama avanzado a los que el INVIMA concedió inicialmente la autorización de

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

comercialización basada en una evaluación de SSP el 30 de octubre de 2018 y el 31 de octubre de 2018, respectivamente

Reconoce que existe controversia sobre la idoneidad de SSP como criterio de valoración principal en ensayos clínicos sobre el cáncer de mama metastásico y otros tipos de cáncer.

Que grupos de expertos consideran la SSP es el criterio de valoración clínico más fiable y adecuado para el cáncer de mama metastásico RH+ HER2- y que la SG es deseable pero no imprescindible.

Nuevamente presenta resultados del estudio SOLAR-1 en el que se evidencia diferencia estadísticamente significativa en SSP en favor del grupo que recibió alpelisib, tendencia a mejora en SG, especialmente en subgrupos de pacientes con peor pronóstico (metástasis a pulmón y/o hígado) y con una mutación en la PIK3CA .

Aclara que en el estudio SOLAR-1 los pacientes con la mutación no son un subgrupo, sino una cohorte definida en el protocolo de investigación acordado con EMA y FDA, así como también se acordaron la asociación con fulvestran según el estado del arte al inicio del estudio, la inclusión de una cohorte sin la mutación y la variable de desenlace principal.

Señala que los efectos adversos son los conocidos para la clase de medicamentos y que son en general tolerables y manejables.

En relación con la calidad de vida señala que no hubo diferencias importantes en las evaluaciones realizadas, y que el beneficio radica en retrasar el inicio de quimioterapia.

En conclusión, la Sala concuerda con el interesado en que existe una necesidad médica de tratamientos más eficaces en pacientes con diversos tipos de cáncer, como lo es la indicación solicitada, y que el descubrimiento e intervención sobre nuevos marcadores es uno de los caminos para avanzar en la resolución de dicha necesidad. También concuerda la Sala, en que la información disponible permite concluir que en *mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina alpelisib produce un claro efecto en SSP, con una modesta tendencia favorable en SG en los análisis intermedios, sin deterioro de la calidad de vida; sin embargo, en el análisis final no se encontró diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global, lo que junto con el incremento de efectos adversos, significa para la Sala, que el balance beneficio riesgo de alpelisib en la indicación de interés es desfavorable.*

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo anterior, la Sala recomienda negar el recurso de reposición y ratificar el concepto del Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB.

3.1.1.5. VERDYE 25 MG

Expediente : 20205937
Radicado : 20211132936 / 20221258935
Fecha : 12/12/2022
Interesado : Patheon Italia S.P.Aramfi

Composición:

Cada mL contiene 5 mg de Verde de Indocianina

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Indicaciones:

Verdye es un polvo verde oscuro que se mezcla con agua para preparaciones inyectables. El principio activo de la solución se llama verde de indocianina, un colorante. Este colorante se inyecta después en una de sus venas, donde se mezcla con la sangre. El médico podrá ver:

- la distancia que se desplaza el colorante desde donde fue inyectado
- cuánto hay en diversas partes de su cuerpo.

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Verde de indocianina está indicado en adultos y niños para:

- Diagnóstico cardíaco: Medición del gasto cardíaco y del volumen de eyección
- Diagnóstico de la función hepática: medición de la función excretora del hígado.
- Angiografía oftalmológica: medición de la perfusión coroidea.
- Medición de los volúmenes de sangre circulante
- Medición de la perfusión cerebral

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contraindicaciones:

No use Verdye:

- si es alérgico a verde de indocianina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- si padece hiperactividad tiroidea o tumores benignos de la glándula tiroidea.
- si ha experimentado alguna vez algún efecto secundario después de recibir estas inyecciones.

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Verdye.

Tenga especial cuidado con Verdye si:

- padece insuficiencia renal

Consulte a su médico para ver si este medicamento es adecuado para usted.

- si tiene que someterse a una prueba llamada “captación de iodo radiactivo”, que evalúa el funcionamiento de la glándula tiroidea.

Esta prueba debe retrasarse al menos una semana después de haber recibido Verdye, porque la inyección podría afectar al resultado de la prueba tiroidea.

Preparación del paciente

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Puede ser útil administrar a los pacientes sensibles un medicamento para prevenir las náuseas y los vómitos y efectuar la inyección de forma lenta.

Pacientes con insuficiencia renal y pacientes con insuficiencia hepática

Dado que en los pacientes con insuficiencia renal avanzada se produjeron reacciones adversas con la administración del verde de indocianina, se deberá prestar especial atención a la indicación para la utilización de Verdyne en estos pacientes.

La perfusión hepática y / o función hepática reducida conducirán a una tasa de desaparición de plasma reducido de verde de indocianina.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede influir en la tasa de extracción de verde de indocianina debido a una perfusión hepática / esplácnica reducida.

Niños y adolescentes

Está contraindicado el uso de Verdyne en prematuros y recién nacidos en los que esté indicada una exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Consulte a su médico antes de conducir o utilizar máquinas inmediatamente después de una inyección.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas graves: Muy raras (afectan a menos de uno de cada 10.000 pacientes).

Los síntomas son:

- constricción de la garganta
- prurito
- piel manchada
- urticaria
- espasmo arterial coronario
- hinchazón de la cara (edema facial)
- dificultades respiratorias
- opresión o dolor torácico
- latidos cardíacos rápidos
- descenso de la tensión arterial y falta de aliento
- insuficiencia cardíaca (paro cardíaco)
- inquietud

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- náuseas
- sensación de calor
- sofocos.

La posibilidad de una reacción alérgica es mayor en pacientes con insuficiencia renal extremadamente grave.

En caso de que se presenten síntomas de reacción alérgica grave, puede ser que necesite Vd. recibir un tratamiento de urgencia como:

- inyecciones de adrenalina, hidrocortisona y antihistamínicos
- sangre artificial o soluciones de electrolitos (por gotero)
- oxígeno, para facilitar la respiración.

Comunicación de efectos adversos

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

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- está tomando algún medicamento que afecte al funcionamiento del hígado, porque el proceso de eliminación del verde de indocianina del organismo después de la inyección puede verse afectado.

- está tomando, o cree que puede estar tomando, alguno de los medicamentos enumerados más abajo, porque algunos de estos medicamentos podrían alterar la absorción del verde de indocianina, el principio activo de Verdyne, y podrían volver impreciso el diagnóstico:

- anticonvulsivantes (medicamento para tratar la epilepsia)
- ciclopropano (anestésico)
- maleato de enalapril (medicamento para tratar la hipertensión)
- haloperidol (medicamento para tratar las enfermedades psíquicas y ansiedades)
- meperidina (analgésico fuerte)
- metamizol (analgésico)
- metadona (medicamento para el tratamiento de sustitución de la adicción a los opioides)
- morfina y otros opiáceos (analgésicos fuertes y/o los antidiarreicos)
- nifedipina (medicamento para tratar la hipertensión)
- nitrofurantoína (antibiótico)
- fenobarbital (medicamento para tratar la epilepsia y anestésico)
- fenilbutazona (analgésico)
- progestina (anticonceptivo)
- propranolol (medicamento para tratar la hipertensión y afecciones cardíacas)
- rifampicina (antibiótico)
- cualquier inyección que contenga bisulfito sódico (conservante).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La inyección se administra solo bajo la supervisión de un médico.

- Para disolver el verde de indocianina se utiliza únicamente agua para preparaciones inyectables.
- La solución para inyección ha de ser inspeccionada antes de administrarla. Si está turbia, no se utilizará.
- El médico o enfermera inyectan el medicamento directamente en una vena utilizando una aguja, un catéter o un catéter cardíaco.
- La vena elegida para la inyección depende del tipo de estudio al que se esté sometiendo.
- Si se inyecta este medicamento en una vena del brazo, el médico o la enfermera podrán aplicar antes un torniquete temporal. Esto facilita la inserción de la aguja en la vena.
- La dosis que reciba dependerá de la clase de prueba a realizar y del peso corporal.
- Su médico podrá añadir un producto llamado heparina a las muestras de sangre que obtenga.

(Sirve para evitar que se coagulen las muestras).

Adultos

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

0,25 a 0,5 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Personas de edad avanzada

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:

0,25 a 0,5 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal en fase terminal la incidencia de reacciones anafilácticas parece aumentar.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con deterioro de la función hepática existe una tasa de eliminación plasmática baja.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La tasa de extracción del ICG puede ser influenciado en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a la reducción de la perfusión hepática / esplácica.

Uso en niños y adolescentes

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se recomienda debido a la falta de datos

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

Niños de entre 0 y 2 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 1.25 mg/kg de peso corporal.

Niños de entre 2 y 11 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 2.5 mg/kg de peso corporal.

Niños de entre 11 y 18 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Si usa más Verdye del que debe Informe a su médico si cree que le han administrado demasiado medicamento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2022007930 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado 20211132936

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022007930 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, en la cual se solicitó información adicional que respaldara las indicaciones: “medición de los volúmenes de sangre circulante” y “medición de la perfusión cerebral”. El interesado aporta información clínica suficiente del balance riesgo favorable del medicamento Verde de Indocianina en las indicaciones solicitadas.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar:

Composición:

Cada mL contiene 5 mg de Verde de Indocianina

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Indicaciones:

Verdye es un polvo verde oscuro que se mezcla con agua para preparaciones inyectables. El principio activo de la solución se llama verde de indocianina, un colorante. Este colorante se inyecta después en una de sus venas, donde se mezcla con la sangre. El médico podrá ver:

- la distancia que se desplaza el colorante desde donde fue inyectado
- cuánto hay en diversas partes de su cuerpo.

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Verde de indocianina está indicado en

adultos y niños para:

- **Diagnóstico cardíaco: Medición del gasto cardíaco y del volumen de eyección**

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Diagnóstico de la función hepática: medición de la función excretora del hígado.**
- **Angiografía oftalmológica: medición de la perfusión coroidea.**
- **Medición de los volúmenes de sangre circulante**
- **Medición de la perfusión cerebral**

Contraindicaciones:

No use Verdyne:

- **si es alérgico a verde de indocianina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.**
- **si padece hiperactividad tiroidea o tumores benignos de la glándula tiroidea.**
- **si ha experimentado alguna vez algún efecto secundario después de recibir estas inyecciones.**

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Verdyne.

Tenga especial cuidado con Verdyne si:

- **padece insuficiencia renal**

Consulte a su médico para ver si este medicamento es adecuado para usted.

- **si tiene que someterse a una prueba llamada “captación de yodo radiactivo”, que evalúa el funcionamiento de la glándula tiroidea.**

Esta prueba debe retrasarse al menos una semana después de haber recibido Verdye, porque la inyección podría afectar al resultado de la prueba tiroidea.

Preparación del paciente

Puede ser útil administrar a los pacientes sensibles un medicamento para prevenir las náuseas y los vómitos y efectuar la inyección de forma lenta.

Pacientes con insuficiencia renal y pacientes con insuficiencia hepática

Dado que en los pacientes con insuficiencia renal avanzada se produjeron reacciones adversas con la administración del verde de indocianina, se deberá prestar especial atención a la indicación para la utilización de Verdye en estos pacientes.

La perfusión hepática y / o función hepática reducida conducirán a una tasa de desaparición de plasma reducido de verde de indocianina.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede influir en la tasa de extracción de verde de indocianina debido a una perfusión hepática / esplácnica reducida.

Niños y adolescentes

Está contraindicado el uso de Verdye en prematuros y recién nacidos en los que esté indicada una exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Consulte a su médico antes de conducir o utilizar máquinas inmediatamente después de una inyección.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos,

aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas graves: Muy raras (afectan a menos de uno de cada 10.000 pacientes).

Los síntomas son:

- **constricción de la garganta**
- **prurito**
- **piel manchada**
- **urticaria**
- **espasmo arterial coronario**
- **hinchazón de la cara (edema facial)**
- **dificultades respiratorias**

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- opresión o dolor torácico
- latidos cardíacos rápidos
- descenso de la tensión arterial y falta de aliento
- insuficiencia cardíaca (paro cardíaco)
- inquietud
- náuseas
- sensación de calor
- sofocos.

La posibilidad de una reacción alérgica es mayor en pacientes con insuficiencia renal extremadamente grave.

En caso de que se presenten síntomas de reacción alérgica grave, puede ser que necesite Vd. recibir un tratamiento de urgencia como:

- inyecciones de adrenalina, hidrocortisona y antihistamínicos
- sangre artificial o soluciones de electrolitos (por gotero)
- oxígeno, para facilitar la respiración.

Comunicación de efectos adversos

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

Interacciones:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o pudiera

tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si:

- **está tomando algún medicamento que afecte al funcionamiento del hígado, porque el proceso de eliminación del verde de indocianina del organismo después de la inyección puede verse afectado.**

- **está tomando, o cree que puede estar tomando, alguno de los medicamentos enumerados**

más abajo, porque algunos de estos medicamentos podrían alterar la absorción del verde de indocianina, el principio activo de Verdyne, y podrían volver impreciso el diagnóstico:

- **anticonvulsivantes (medicamento para tratar la epilepsia)**
- **ciclopropano (anestésico)**
- **maleato de enalapril (medicamento para tratar la hipertensión)**
- **haloperidol (medicamento para tratar las enfermedades psíquicas y ansiedades)**
- **meperidina (analgésico fuerte)**
- **metamizol (analgésico)**
- **metadona (medicamento para el tratamiento de sustitución de la adicción a los opioides)**
- **morfina y otros opiatos (analgésicos fuertes y/o los antidiarreicos)**
- **nifedipina (medicamento para tratar la hipertensión)**
- **nitrofurantoína (antibiótico)**
- **fenobarbital (medicamento para tratar la epilepsia y anestésico)**
- **fenilbutazona (analgésico)**
- **progestina (anticonceptivo)**

Acta No. 08 de 2023 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- propranolol (medicamento para tratar la hipertensión y afecciones cardíacas)
- rifampicina (antibiótico)
- cualquier inyección que contenga bisulfito sódico (conservante).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La inyección se administra solo bajo la supervisión de un médico.

- **Para disolver el verde de indocianina se utiliza únicamente agua para preparaciones inyectables.**
- **La solución para inyección ha de ser inspeccionada antes de administrarla. Si está turbia, no se utilizará.**
- **El médico o enfermera inyectan el medicamento directamente en una vena utilizando una**
aguja, un catéter o un catéter cardíaco.
- **La vena elegida para la inyección depende del tipo de estudio al que se esté sometiendo.**
- **Si se inyecta este medicamento en una vena del brazo, el médico o la enfermera podrán aplicar antes un torniquete temporal. Esto facilita la inserción de la aguja en la vena.**
- **La dosis que reciba dependerá de la clase de prueba a realizar y del peso corporal.**
- **Su médico podrá añadir un producto llamado heparina a las muestras de sangre que obtenga.**

(Sirve para evitar que se coagulen las muestras).

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:

0,25 a 0,5 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Personas de edad avanzada

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Diagnóstico de la función hepática:

0,25 a 0,5 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal en fase terminal la incidencia de reacciones anafilácticas parece aumentar.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con deterioro de la función hepática existe una tasa de eliminación plasmática baja.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La tasa de extracción del ICG puede ser influenciado en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a la reducción de la perfusión hepática / esplácnica.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Uso en niños y adolescentes

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:

No se recomienda debido a la falta de datos

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

Niños de entre 0 y 2 años:

La dosis total diaria de Verdyne debe ser inferior a 1.25 mg/kg de peso corporal.

Niños de entre 2 y 11 años:

La dosis total diaria de Verdyne debe ser inferior a 2.5 mg/kg de peso corporal.

Niños de entre 11 y 18 años:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Si usa más Verdye del que debe Informe a su médico si cree que le han administrado demasiado medicamento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 1.2.0.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 06/2018_CO

En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.6 WAYLIVRA 285 mg/1,5 mL

Expediente : 20244902
Radicado : 20221284221
Fecha : 30/12/2022
Interesado : PTC Therapeutics Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 200 mg de volanesorsén sódico, equivalente a 190 mg de volanesorsén.

Cada jeringa precargada de dosis única contiene 285 mg de volanesorsén en 1,5 mL de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Waylivra está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Trombocitopenia crónica o sin explicación. No se iniciará el tratamiento en pacientes con trombocitopenia (plaquetas $< 140 \times 10^9/L$).

Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia

Waylivra se asocia de manera muy frecuente a la reducción en el recuento de plaquetas en pacientes con SQF, lo que puede ocasionar trombocitopenia. Los pacientes con peso bajo (menos de 70 kg) son más propensos a la trombocitopenia durante el tratamiento con este medicamento. Es importante controlar de forma cuidadosa la trombocitopenia durante el tratamiento con este medicamento en pacientes con SQF. En la tabla 1 se detallan las recomendaciones para ajustar la frecuencia de seguimiento y la administración.

Si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/L$ se considerará la interrupción del tratamiento con antiagregantes plaquetarios, AINE y anticoagulantes. Si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/L$ se interrumpirá el tratamiento con estos medicamentos.

Se indicará al paciente que informe a su médico de inmediato si presenta cualquier indicio de hemorragia, como petequias, cardenales espontáneos, hemorragia subconjuntival u otra hemorragia inusual (como epistaxis, hemorragia gingival, rectorragia o menorragia), rigidez cervical, cefalea atípica intensa o cualquier hemorragia prolongada.

Concentración de C-LDL

El tratamiento con Waylivra puede hacer que aumente la concentración de C-LDL, pero normalmente permanecerá dentro de los valores normales.

Toxicidad renal

Se ha observado toxicidad renal tras la administración de volanesorsén y otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Se recomienda controlar, de forma trimestral, la aparición de nefrotoxicidad mediante tiras reactivas en orina. En caso resultado positivo, se hará una evaluación más amplia de la función renal, incluido creatinina en suero, recogida de orina de 24 horas para cuantificar la proteinuria y medida del aclaramiento de creatinina. Se interrumpirá el tratamiento si la proteinuria es ≥ 500 mg/24 horas, si la creatinina en suero es $\geq 0,3$ mg/dL ($26,5 \mu\text{mol/L}$) [lo que supone $> \text{LSN}$] o si el aclaramiento de la creatinina, calculado con la ecuación CKD-

EPI, es ≤ 30 mL/min/1,73 m². También se interrumpirá el tratamiento si aparece cualquier síntoma o signo de insuficiencia renal, hasta que se disponga de datos que lo confirmen.

Hepatotoxicidad

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido por vía subcutánea e intravenosa. Cada 3 meses, para controlar la hepatotoxicidad, se medirán las enzimas hepáticas y la bilirrubina en el suero. Se interrumpirá el tratamiento si se detecta una única elevación de ALT o de AST $> 8 \times$ LSN o una elevación $> 5 \times$ LSN que persista 2 semanas, o elevaciones de la ALT o de la AST menos intensas pero asociadas a una bilirrubina total $> 2 \times$ LSN o a un CIN $> 1,5$. También se interrumpirá el tratamiento si se observan signos o síntomas de insuficiencia hepática o de hepatitis.

Inmunogenia e inflamación

No hay datos de alteración del perfil de seguridad ni de la respuesta clínica asociada a la presencia de anticuerpos antifármaco. Si se sospecha que se han formado estos anticuerpos y se observa un efecto clínicamente significativo, póngase en contacto con el titular de la autorización de comercialización para discutir las pruebas de detección de anticuerpos.

La inflamación se vigilará midiendo cada tres meses la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Concentración de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 285 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes con SQF, las reacciones adversas que se notificaron con más frecuencia fueron recuento de plaquetas disminuido, que se produjo en el 40 % de los pacientes de los estudios fundamentales, y las reacciones en la zona de inyección, que se produjeron en el 82 % de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas de estudios en fase III en los que los pacientes con SQF que recibieron volanesorsén por vía subcutánea.

La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia descendente.

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas en estudios clínicos en pacientes con SQF (N = 86)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente (N, %)	Frecuente (N, %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia (10, 12 %)	Leucopenia (2,2 %) Eosinofilia (1,1 %) Púrpura trombocitopénica inmune (1,1 %) Hematoma espontáneo (1,1 %)
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción a la inmunización (3,3 %) Hipersensibilidad (1,1 %) Reacción tipo enfermedad del suero (1,1 %)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Diabetes mellitus (1,1 %)
Trastornos psiquiátricos		Insomnio (1,1 %)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea (8,9 %) Hipoestesia (1,1 %) Presíncope (1,1 %) Migraña retiniana (1,1 %) Síncope (2,2 %) Mareo (1,1 %) Temblor (1,1 %)
Trastornos oculares		Hemorragia conjuntival (1,1 %) Visión borrosa (1,1 %)
Trastornos vasculares		Hematoma (3,3 %) Hipertensión (1,1 %) Hemorragia (1,1 %) Acaloramiento (1,1 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (3,3 %) Tos (1,1 %) Disnea (2,2 %) Congestión nasal (1,1 %) Edema de faringe (1,1 %) Sibilancias (1,1 %)

Trastornos gastrointestinales		Náuseas (8,9 %) Diarrea (4,5 %) Boca seca (1,1 %) Hemorragia gingival (1,1 %) Hemorragia bucal (1,1 %) Aumento de tamaño de la glándula parótida (1,1 %) Vómitos (4,5 %) Dolor abdominal (4,5 %) Distensión abdominal (1,1 %) Dispepsia (1,1 %) Hinchazón gingival (1,1 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema (4,5 %) Prurito (4,5 %) Urticaria (3,3 %) Hiperhidrosis (2,2 %) Erupción (3,3 %) Petequias (1,1 %) Equimosis (1,1 %) Sudores nocturnos (1,1 %) Pápula (1,1 %) Hipertrofia cutánea (1,1 %) Hinchazón de la cara (1,1 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (8,9 %) Artralgia (6,7 %) Dolor en extremidad (5,6 %) Artritis (2,2 %) Dolor de espalda (2,2 %) Dolor en el aparato locomotor (2,2 %) Dolor cervical (2,2 %) Espasmos musculares (1,1 %) Rigidez articular (1,1 %) Miositis (1,1 %) Dolor mandibular (1,1 %) Polimialgia reumática (1,1 %)
Trastornos renales y urinarios		Hematuria (1,1 %) Proteinuria (1,1 %)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Eritema en la zona de inyección (67,78 %) Dolor en la zona de inyección (38,44 %) Palidez en el lugar de inyección (37,43 %) Hinchazón en la zona de inyección (25,29 %) Prurito en la zona de inyección (22,26 %) Cambio de color en el lugar de inyección (19,22 %)	Astenia (8,9 %) Fatiga (8,9 %) Hematoma en la zona de inyección (7,8 %) Reacción en la zona de inyección (6,7 %) Urticaria en la zona de inyección (5,6 %) Calor en el lugar de inyección (5,6 %) Escalofríos (5,6 %) Fiebre (4,5 %) Sequedad en el lugar de inyección (4,5 %) Hemorragia en la zona de inyección (4,5 %) Hipoestesia en la zona de inyección (4,5 %) Vesículas en la zona de inyección (3,3 %)

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Induración en la zona de inyección (17, 20 %) Cardenales en la zona de inyección (10, 12 %) Edema en la zona de inyección (10, 12 %)	Malestar general (2,2 %) Sensación de calor (2,2 %) Enfermedad de tipo gripal (2,2 %) Molestia en la zona inyección (2,2 %) Inflamación en la zona de inyección (2,2 %) Masa en la zona de inyección (2,2 %) Dolor (2,2 %) Parestesia en la zona de inyección (1,1 %) Costra en la zona de inyección (1,1 %) Pápula en el lugar de inyección (1,1 %) Edema (1,1 %) Dolor torácico no cardíaco (1,1 %) Hemorragia en la zona de punción del vaso (1,1 %)
Exploraciones complementarias	Recuento de plaquetas disminuido (34, 40 %)	Creatinina en sangre elevada (1,1 %) Urea en sangre elevada (1,1 %) Aclaramiento de renal de creatinina disminuido (1,1 %) Transaminasas elevadas (1,1 %) Recuento de leucocitos disminuidos (1,1 %) Hemoglobina disminuida (1,1 %) Enzimas hepáticas aumentada (1,1 %) Razón internacional normalizada aumentada (1,1 %)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión (3,3 %)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trombocitopenia

En el estudio fundamental fase III en pacientes con SQF (estudio APPROACH) se confirmaron reducciones del recuento de plaquetas por debajo de lo normal ($140 \times 10^9/L$) en el 75 % de los pacientes con SQF tratados con volanesorsén y en el 24 % de los tratados con placebo; y se confirmaron reducciones por debajo de $100 \times 10^9/L$ en el 47 % de los pacientes tratados con volanesorsén comparado con ninguno de los pacientes con placebo. En el estudio APPROACH y en su extensión abierta (CS7) los siguientes pacientes dejaron de recibir el tratamiento debido al número de plaquetas: 3 pacientes con $< 25 \times 10^9/L$, 2 con niveles de $25 \times 10^9/L$ a $50 \times 10^9/L$ y 5 con niveles de $50 \times 10^9/L$ a $75 \times 10^9/L$. Ninguno de estos pacientes presentó acontecimientos hemorrágicos importantes y en todos los casos el recuento de plaquetas volvió a la normalidad tras interrumpir la administración del fármaco y administrar glucocorticosteroides cuando estuviese medicamente indicado.

Inmunogenia

En los estudios en fase III (CS16 y APPROACH), el 16 % de los pacientes tratados con volanesorsén durante 6 meses dio positivo en la prueba de detección de anticuerpos antifármaco y lo mismo ocurrió en el 30 % de los tratados durante 12 meses. No se asociaron indicios de alteración del perfil de seguridad ni de la respuesta clínica a la

presencia de anticuerpos antifármaco, pero esta afirmación está basada en pocos datos a largo plazo.

Reacciones en la zona de inyección

En el estudio APPROACH y en su extensión abierta (CS7) se observaron reacciones en la zona de inyección. (definidas como todo tipo de reacción cutánea local en la zona de inyección que persistiera más de 2 días) en el 82 % de los pacientes tratados con volanesorsén. En conjunto, el 82 % de los pacientes tratados con volanesorsén presentaron al menos 1 reacción en la zona de inyección y ninguno de los tratados con placebo. La mayor parte de las veces estas reacciones locales fueron leves y, normalmente, consistieron en 1 o más de lo siguiente: eritema, dolor, prurito o hinchazón local. Las reacciones en la zona de inyección no se produjeron con todas las inyecciones y dieron lugar a la interrupción de 1 paciente en el estudio APPROACH.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

No se esperan interacciones farmacocinéticas de importancia clínica entre volanesorsén y sustratos, inductores e inhibidores de las enzimas del citocromo P450 (CYP), y transportadores de fármacos. Se desconoce si la reducción de triglicéridos que produce volanesorsén y la posible reducción de la inflamación dan lugar a la normalización de la expresión de las enzimas del CYP.

En estudios clínicos, este medicamento se ha utilizado en combinación con fibratos y con aceites de pescado, sin que se haya observado repercusión en la farmacocinética ni en la farmacodinámica del medicamento. No se notificaron acontecimientos adversos relacionados con interacciones medicamentosas durante el programa clínico, pero esta afirmación se basa en datos limitados.

Se desconoce el efecto de la administración concomitante de este medicamento con alcohol o con otros medicamentos que pueden ser hepatotóxicos (p. ej., el paracetamol). Si aparecen signos y síntomas de hepatotoxicidad se interrumpirá la utilización del medicamento hepatotóxico.

Antitrombóticos y medicamentos que pueden disminuir el recuento de plaquetas

Se desconoce si el riesgo de hemorragia aumenta con el uso concomitante de volanesorsén y antitrombóticos o de medicamentos que pueden disminuir el recuento de plaquetas o afectar a la función plaquetaria.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para niveles de plaquetas $<75 \times 10^9/L$ se debe considerar la interrupción de la administración de antiagregantes, AINE y anticoagulantes y para niveles de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ el tratamiento con estos medicamentos se debe interrumpir.

Poblaciones Especiales:

Embarazo

No hay datos relativos al uso de volanesorsén en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Como precaución, es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

En estudios no clínicos, la concentración de volanesorsén en la leche de ratones lactantes fue muy baja. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que volanesorsén se excreta en cantidades muy pequeñas en la leche. Debido a la baja biodisponibilidad oral de este medicamento, se considera poco probable que estas bajas concentraciones en la leche den lugar a una exposición sistémica debida a la lactancia.

Se desconoce si volanesorsén o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo para recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto de este medicamento en la fertilidad del ser humano. El volanesorsén no tiene efecto sobre la fertilidad en ratones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento se debe iniciar y permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con SQF. Antes de iniciar el tratamiento con Waylivra, se deben descartar o abordar de forma adecuada las causas secundarias de hipertrigliceridemia (p. ej. diabetes no controlada, hipotiroidismo).

La dosis inicial recomendada es de 285 mg, 1,5 mL inyectados por vía subcutánea, una vez por semana durante 3 meses. Después de 3 meses, se reducirá la frecuencia de administración a 285 mg cada 2 semanas.

Sin embargo, el tratamiento se suspenderá en pacientes con una reducción de la concentración en suero de triglicéridos $< 25 \%$ o si dicha concentración no baja de 22,6 mmol/L, tras 3 meses de tratamiento semanal con 285 mg.

Tras 6 meses de tratamiento con volanesorsén, se considerará aumentar la frecuencia de administración a 285 mg por semana si la respuesta es insuficiente en lo que respecta a la reducción de los triglicéridos en suero según la evaluación del especialista con experiencia encargado de la supervisión, y siempre que el número de plaquetas esté dentro del intervalo de normal. Si después de 9 meses con la pauta más alta de 285 mg una vez por semana no se logra una reducción adicional significativa de los triglicéridos, se volverá a la pauta de 285 mg cada 2 semanas.

Se indicará al paciente que se inyecte siempre el mismo día de la semana, de acuerdo a la frecuencia de administración determinada por el médico.

Se indicará al paciente que, si olvida una dosis y se da cuenta en las 48 horas siguientes, se administre la dosis olvidada cuanto antes. Pero si han pasado 48 horas, se prescindirá de la dosis olvidada y se administrará la siguiente cuando esté previsto.

Control de las plaquetas y ajustes de dosis

Antes de empezar el tratamiento, se debe realizar un recuento de plaquetas. Si el recuento de plaquetas es inferior a $140 \times 10^9/L$ se debe repetir la medición una semana después, aproximadamente. Si el recuento de plaquetas permanece por debajo de $140 \times 10^9/L$ en la segunda medición no se iniciará el tratamiento con Waylivra.

Tras iniciar el tratamiento, en función de la concentración de plaquetas, los pacientes se deben medir la concentración de plaquetas cada dos semanas como mínimo.

El tratamiento y el control se ajustarán a los valores de laboratorio indicados en la tabla 1.

Para cualquier paciente en el que la administración se suspenda o interrumpa por trombocitopenia grave, se deben considerar de manera cuidadosa los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento después de que el recuento de plaquetas haya llegado a $\geq 100 \times 10^9/L$. Para pacientes que interrumpen, se consultará con un hematólogo antes de reanudar el tratamiento.

Tabla 1. Recomendaciones de seguimiento y tratamiento con Waylivra

Recuento de plaquetas ($\times 10^9/L$)	Dosis (jeringa precargada con 285 mg)	Frecuencia del control
Normal (≥ 140)	Dosis inicial: semanal A los 3 meses: cada 2 semanas	Cada 2 semanas
100 a 139	Cada 2 semanas	Semanalmente
75 a 99	Se suspenderá el tratamiento durante ≥ 4 semanas; se reanudará cuando el recuento de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/L$	Semanalmente
50 a 74 ^a	Se suspenderá el tratamiento durante ≥ 4 semanas; se reanudará cuando el recuento de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/L$	Cada 2-3 días
$< 50^b$	Se interrumpe el tratamiento; glucocorticoides recomendados	A diario

^a Ver sección 4.4 (Advertencias y precauciones especiales de empleo) para recomendaciones sobre el uso de antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y anticoagulantes.

^b Es necesario consultar a un hematólogo para que reconsidere el beneficio/riesgo de seguir administrando volanesorán.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial para pacientes de edad avanzada. Los datos clínicos son limitados para pacientes de 65 años o mayores.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que estos pacientes se deben observar de cerca.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. Este medicamento no se metaboliza vía citocromo P450 en el hígado, por lo que no es probable que se requiera ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños ni en adolescentes de menos de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Este medicamento solo se puede administrar por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular ni intravenosa.

Las jeringas precargadas son para un solo uso.

Antes de administrar Waylivra se debe realizar a una inspección visual. La solución debe ser transparente de incolora a color amarillo pálido. Si la solución es turbia o presenta partículas visibles no se administrará y se devolverá el medicamento a la farmacia.

La primera inyección administrada, por el paciente o por el cuidador, se realizará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Se enseñará al paciente o al cuidador a administrar este medicamento de acuerdo a la información incluida en el prospecto.

Antes de administrar la inyección la jeringa precargada debe alcanzar la temperatura ambiente. Se debe sacar de la nevera (entre 2 °C y 8 °C) al menos 30 minutos antes de utilizarla. No se debe calentar de ninguna otra forma. Es normal ver una burbuja grande. No se debe intentar sacarla.

Es importante ir rotando las zonas de inyección. Las zonas de inyección son el abdomen, la parte superior del muslo o la parte externa del brazo. Si se inyecta en la parte superior del brazo, debe hacerlo otra persona. No se debe inyectar en la cintura ni en otros puntos en los que la ropa pueda apretar o rozar. Este medicamento no se debe inyectar en tatuajes, lunares, marcas de nacimiento, cardenales, erupciones ni zonas de piel con dolor a la palpación, enrojecida, dura, contusionada, dañadas, quemadas o inflamadas.

Condición de venta:

Control especial	NA	Venta con fórmula médica	X
Venta Libre	NA	Uso Institucional	NA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario en la modalidad importar y vender.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión 1-CO, noviembre de 2022, allegados mediante radicado 20221284221
- IPP Versión 1-CO, noviembre de 2022, allegados mediante radicado 20221284221

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario en la modalidad importar y vender, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 y

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aprobación de información de inserto e IPP Versión 1-CO, noviembre de 2022, allegados mediante radicado 20221284221 para el producto WAYLIVRA 285 mg/1,5 mL, principio activo volanesorsén, en la indicación: *Waylivra está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente.*

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allegan los estudios:

Estudio Approach (CS6): Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de volanesorsén (ISIS 304801) administrado por vía subcutánea a pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar (SFC).

Fueron elegibles los pacientes de 18 años o más con un diagnóstico de FCS mediante la documentación de al menos uno de los siguientes aspectos (a) Homocigoto confirmado, heterocigoto compuesto o doble heterocigoto para mutaciones conocidas de pérdida de función en los genes causantes del tipo 1 (como la LPL, la apolipoproteína C2 [APOC2], la proteína de unión a HDL anclada al glucosilfosfatidilinositol 1 [GPIHBP1] o el factor de maduración de la lipasa 1 [LMF1]) o (b) Actividad de la LPL en plasma después de la heparina $\leq 20\%$ de lo normal. Los pacientes debían tener triglicéridos (TG) en ayunas ≥ 750 mg/dL (8,4 mmol/L) en el momento del screening y debían haber aceptado seguir una dieta que incluyera ≤ 20 g de grasa al día. Otros criterios de inclusión fueron la historia documentada de pancreatitis (en al menos el 72% de los pacientes inscritos) y la quilomicronemia. El estudio utilizó un diseño paralelo con los 2 grupos de tratamiento (volanesorsén y placebo). El modelo de análisis primario fue un modelo de análisis paramétrico para el cambio porcentual en los TG desde la línea de base al mes 3.

Entre el 27 de agosto de 2014 y el 21 de diciembre de 2016, 66 pacientes recibieron el tratamiento (33 volanesorsén y 33 placebo). 19 de los 33 pacientes del grupo del volanesorsén completaron 12 meses de tratamiento, en 13 de estos pacientes se realizó ajuste de dosis/interrupción de la administración en el estudio, a 5 de ellos se les interrumpió la administración, a 5 se les ajustó la dosis y a 3 se les aplicaron ambas medidas.

Al entrar en el estudio el 55 % de los pacientes recibía tratamiento hipolipemiante (el 48 % con fibratos, el 29 % con aceites de pescado y el 20 % con inhibidores de la HMG-CoA reductasa), el 27 % recibía analgésicos, el 20 % recibía antiagregantes plaquetarios y el 14 % recibía suplementos alimenticios.

En cuanto a la variable principal de eficacia, la diferencia entre el tratamiento con volanesorsén y placebo con respecto a la variación porcentual de la concentración de triglicéridos en ayunas fue del -94% (IC del 95%: -122%, -67%; $p < 0,0001$), con una reducción del -77% con respecto al valor basal (IC del 95%: -97, -56) en los pacientes tratados con volanesorsén y un aumento del 18% con respecto al valor basal (IC del 95%: -4, 39) en los pacientes tratados con placebo.

Con respecto a los eventos adversos emergentes (EAE) del tratamiento, el 75% fueron de gravedad leve. El 12% de los pacientes del grupo de volanesorsén presentaron episodios de trombocitopenia de gravedad leve: con un recuento de

plaquetas por debajo 140.000/mm³ en el 75% de los pacientes y por debajo de 100.000/mm³ en el 47% de los pacientes. Dos pacientes tratados con volanesorsén experimentaron trombocitopenia grave (recuento de plaquetas < 25.000/mm³), que condujeron a la interrupción del medicamento. Además, 49% pacientes del grupo de volanesorsén presentaron hemorragias, siendo las más frecuentes (40%) las producidas en el lugar de la inyección (hematomas, hemorragias).

Estudio Compass - CS16 (NCT02300233): Estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo de volanesorsén (ISIS 304801) administrado por vía subcutánea a pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar (SFC).

Los pacientes elegibles tenían 18 años o más con hipertrigliceridemia grave multifactorial o síndrome de quilomicronemia familiar, que tenían un IMC de 45 kg/m² o menos y triglicéridos plasmáticos en ayunas de 500 mg/dl o más. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (2:1) con un sistema de respuesta interactivo utilizando una secuencia de asignación y asignación al azar en bloques permutados para recibir volanesorsén subcutáneo (300 mg) o un volumen equivalente de placebo (1,5 ml) una vez a la semana durante 26 semanas. Después de 13 semanas de tratamiento, la dosis se cambió a 300 mg de volanesorsén o placebo cada 2 semanas para todos los pacientes, excepto aquellos que habían completado 5 meses o más de tratamiento al 27 de mayo de 2016. El resultado primario fue el cambio porcentual desde el inicio hasta los 3 meses en los triglicéridos (TG) en ayunas en el conjunto de análisis completo (todos los pacientes que fueron asignados al azar y recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y tuvieron una evaluación inicial de los triglicéridos en ayunas).

Entre el 5 de febrero de 2015 y el 24 de enero de 2017, se evaluó la elegibilidad de 408 pacientes. Se excluyeron 294 y 114 fueron asignados aleatoriamente para recibir volanesorsén (n=76) o placebo (n=38). Un paciente del grupo de volanesorsén interrumpió el tratamiento antes de recibir el fármaco del estudio y 113 pacientes recibieron el tratamiento (75 volanesorsén y 38 placebo). El número total de abandonos fue 28 (cuatro en el grupo de placebo y 24 en el grupo de tratamiento). Volanesorsén redujo la concentración media de triglicéridos plasmáticos en un 71,2% (IC del 95%: -79,3 a -63,2) desde el inicio hasta los 3 meses en comparación con el 0,9% (-13,9 a 12,2) en el grupo de placebo. (p<0,0001), lo que representa una reducción absoluta media de los triglicéridos plasmáticos en ayunas de 869 mg/dL (IC del 95 %: -1018 a -720; 9,82 mmol/L [-11,51 a -8,14]) en volanesorsén en comparación con un aumento en placebo de 74 mg/dL (-138 a 285; 0,83 mmol/L [-1,56 a 3,22]; p<0,0001). En el análisis de seguridad clave, ocurrieron cinco eventos adjudicados de pancreatitis aguda durante el período de tratamiento del estudio, todos en tres de 38 pacientes en el grupo de placebo. Los eventos adversos más comunes estuvieron relacionados con la tolerabilidad e incluyeron reacciones en el lugar de la inyección (un promedio de 24 % de todas las inyecciones de volanesorsén frente a 0,2 % de las inyecciones de placebo), todas ellas leves o moderadas. Un participante en el grupo de volanesorsén tuvo una reducción del recuento de plaquetas a menos de 50.000/mm³ y un paciente tuvo enfermedad del suero, los cuales se consideraron eventos adversos graves.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Analizada la información allegada, la Sala considera que el balance de eficacia y seguridad del agente volanesorsén (WAYLIVRA®) no es favorable en la indicación propuesta “...como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente”: No hay evidencia clara de que la disminución en los niveles de triglicéridos alcanzada repercuta en la disminución de la intensidad de los episodios de dolor abdominal (que inclusive tiende a aumentar, como se aprecia en la Tabla 20 del documento) y en la disminución del riesgo de pancreatitis, tampoco se tiene información de los efectos a largo plazo. Llama la atención el notorio número de pacientes que abandonaron el estudio clínico (CS6; 40%) y se presenta trombocitopenia como efecto adverso frecuente (30%) y potencialmente serio. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional que despeje los interrogantes planteados en este concepto.

Revisada la versión 2.1 del PGR para el producto Waylivra se solicita: Allegar en idioma español el material propuesto como Medidas de Minimización de Riesgo adicionales

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1. SHINGRIX

Expediente : 20236367
Radicado : 20221191575 / 20231274602
Fecha : 24/10/2023
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene 50 microgramos de antígeno gE1 adyuvado con AS01B2.

¹Glucoproteína E (gE) del virus varicela-zóster (VZV) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante

²El sistema adyuvante AS01B de propiedad exclusiva de GlaxoSmithKline está compuesto por el extracto de la planta Quillaja saponaria Molina, fracción 21 (QS- 21) (50 microgramos) y 3- O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de Salmonella Minnesota (50 Microgramos).

Forma farmacéutica:

Polvo y suspensión para preparar suspensión para inyección.

Indicaciones:

Shingrix está indicada para la prevención del herpes zóster (HZ) y complicaciones relacionadas con el HZ, como la neuralgia posherpética (NPH), en:

Adultos a partir de los 50 años de edad;

Adultos a partir de los 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de contraer HZ. El uso de Shingrix debe basarse en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias:

Antes de la inmunización

Es una buena práctica clínica realizar una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a vacunaciones previas y a la posible aparición de eventos adversos) y un examen clínico antes de la vacunación.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse con prontitud y en todo momento de supervisión y tratamiento médicos adecuados para los casos de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Como con otras vacunas, debe posponerse la vacunación con Shingrix en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección leve, como un resfrío, no debe resultar en la postergación de la vacunación.

Al igual que con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las personas vacunadas.

En un estudio observacional posterior a la comercialización en personas de 65 o más años de edad se observó un aumento del riesgo de padecer síndrome de Guillain-Barré (estimado en un exceso de 3 casos por millón de dosis administradas) durante los 42 días posteriores a la vacunación con Shingrix. La información disponible no es suficiente para establecer una relación causal con Shingrix.

Acta No. 08 de 2023 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones de uso

No administrar la vacuna por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

La mala administración por vía subcutánea puede dar lugar a un aumento de las reacciones locales transitorias.

Al igual que otras vacunas administradas por vía intramuscular, Shingrix debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o con cualquier trastorno de la coagulación ya que puede producirse hemorragia en estos sujetos tras la administración intramuscular.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, puede producirse un síncope (desmayo) como reacción psicogénica a la inyección con aguja. Es importante implementar procedimientos para evitar lesiones a causa de estos desmayos.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un análisis agrupado de más de 14.500 adultos ≥ 50 años de edad, que recibieron al menos una dosis de Shingrix. Estos datos se generaron en estudios clínicos controlados con placebo (realizados en Europa, América del Norte, América Latina, Asia y Australia) en los que Shingrix se administró de acuerdo con un esquema de 0, 2 meses.

Además, en estudios clínicos, 1587 sujetos ≥ 18 años de edad que son inmunodeficientes o inmunodeprimidos debido a una patología o terapia (denominados inmunocomprometidos [IC]) fueron vacunados con al menos 1 dosis de Shingrix. Las reacciones adversas notificadas fueron coherentes con las presentadas en la tabla que aparece a continuación.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); raras ($< 1/10000$).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	síntomas gastrointestinales (que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	mialgia
	Poco frecuentes	artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	reacciones en el lugar de la inyección (como dolor, enrojecimiento, hinchazón), fatiga, escalofríos, fiebre
	Frecuentes	prurito en el lugar de la inyección, malestar general

En general, hubo una mayor incidencia de algunas reacciones adversas en los grupos etarios más jóvenes. Sin embargo, la frecuencia y la gravedad generales de estos eventos no indican un perfil de reactogenicidad diferente clínicamente significativo en los estratos etarios más jóvenes. En estudios en adultos IC, hubo una mayor incidencia de dolor en el lugar de la inyección, fatiga, mialgia, dolor de cabeza, temblores y fiebre en sujetos de 18 a 49 años de edad, en comparación con aquellos de 50 años o más. En estudios en adultos mayores, hubo una mayor incidencia de dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, fatiga, mialgia, dolor de cabeza, temblores, fiebre y síntomas gastrointestinales en sujetos de 50 a 69 años de edad, en comparación con aquellos de 70 años o más.

En un estudio clínico en el que 119 sujetos 50 años de edad fueron vacunados con Shingrix siguiendo un esquema de 0, 6 meses, el perfil de seguridad fue similar al observado en sujetos vacunados con Shingrix siguiendo un esquema de 0, 2 meses. En un estudio clínico que incluyó 865 adultos 50 años de edad, se notificaron fiebre y temblores con más frecuencia cuando la vacuna PPV23 se coadministró con Shingrix (16 % y 21 %, respectivamente) que cuando Shingrix se administró sola (7 % para ambas reacciones adversas).

Datos posteriores a la comercialización

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Raros	reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción, urticaria, angioedema

Interacciones:

Uso con otras vacunas

Shingrix puede administrarse de forma concomitante con la vacuna contra la influenza estacional no adyuvada, la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (PPV23), la vacuna antineumocócica conjugada (PCV) o la vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina (componente acelular) de contenido antigénico reducido (dTpa).

Las reacciones adversas de fiebre y temblores fueron más frecuentes al coadministrar Shingrix con la vacuna PPV23 que al administrar Shingrix sola (ver Reacciones adversas).

Si Shingrix debe administrarse al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes lugares de inyección.

Vía de administración:

Intramuscular Dosificación y Grupo etario:

Posología

El esquema de vacunación primaria consiste en dos dosis de 0,5 ml cada una; una dosis inicial seguida de una segunda dosis de 2 a 6 meses después.

En sujetos que son inmunodeficientes o que están o podrían llegar a estar inmunodeprimidos debido a una terapia o patología conocida y que podrían beneficiarse con un programa de vacunación más corto, la segunda dosis puede administrarse de 1 a 2 meses después de la dosis inicial.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la necesidad de administrar dosis de refuerzo.

Shingrix puede administrarse con el mismo esquema a individuos que recibieron previamente la vacuna viva atenuada contra el HZ.

Shingrix no está indicada para la prevención de la infección primaria por el virus de la varicela.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora da respuesta al Auto No. 2023009433, emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB 1ra Parte numeral 3.1.2.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al concepto del Acta No. 07 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. LICAR®

Expediente : 20221110
Radicado : 20221017203
Fecha : 26/01/2022
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Table 1: Composition of RLS Trastuzumab Drug Product 150mg/vial

Each vial contains:

Composition	RLS Trastuzumab per vial	Innovator Herceptin® (per vial)	Pharmacopeial standard	Function
Trastuzumab	150 mg	150 mg	In-house	Active Ingredient (For specification Refer section 3.2.P.5.1)
α,α Trehalose dihydrate	136.2 mg	136.2 mg	Ph.Eur	Stabilizer and provide isotonicity
L-Histidine HCl	3.36mg	3.36mg	Ph.Eur	Buffer component
L-Histidine	2.16 mg	2.16 mg	Ph.Eur	Buffer component
Polysorbate 20	0.6 mg	0.6 mg	Ph.Eur	Surfactant and Stabilizer
Reconstitution volume with Sterile Water For Injection	7.2 ml	7.2 ml	IP/BP/USP	NA
Concentration post reconstitution	21 mg/ml	21 mg/ml	N/App	NA

There are no formula overages in RLS Trastuzumab Drug Product. However, there is an over fill of upto 5% of the target fill volume and vials are filled to ensure that there is a sufficient deliverable volume provided from each vial post reconstitution.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable para infusión intravenosa

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de mama: Cáncer de Mama Metastásico (CMM): Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de mama metastásico con sobreexpresión de HER2: En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cancer metastasico. En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cancer metastasico. En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de Mama Precoz (CMP): Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).

Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con trastuzumab en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio o tumores > 2 cm de diámetro.

Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado: Trastuzumab en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un compuesto de platino por vía intravenosa está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Trastuzumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

El tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI Y RRA):

Tras la administración de Trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

- Se puede utilizar la premedicación para reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Se han referido casos de RRI y RRA graves, incluidas las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. Puede ayudar a controlar dichos síntomas; se puede reanudar la infusión cuando los síntomas hayan remitido.
- Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico / antipirético, como la meperidina o el paracetamol, o un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos beta y corticosteroides.

- En raras ocasiones, estas reacciones se han asociado a un curso clínico con desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cancer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por via IV después de la comercialización.

- Estos eventos aveces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de un RRI o ser una reacción retardada.
- Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia.
- Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Disfunción cardíaca - Consideraciones Generales:

- Los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar pacientes con riesgo cardiaco elevado, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, disfunción diastólica, edad avanzada.
- Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Trastuzumab. En base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Trastuzumab. En caso de que se empleen antraciclinas se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente. Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab IV o

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastuzumab SC. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración con Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), y ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de la ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal y como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab.

- Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor menor al 50%, se suspenderá la administración de Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Trastuzumab, salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.
- La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trastuzumab.
- No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trastuzumab, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la Insuficiencia Cardíaca (IC). La retirada de Trastuzumab debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos.
- En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento con Trastuzumab sin nuevos efectos cardíacos.

Carcinoma de Mama Metastásico (CMM):

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con Carcinoma de Mama Metastásico.

Carcinoma de Mama Precoz (CMP):

- En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab.
- Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trastuzumab o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.
- Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante:

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.
- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas.
- La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.
- Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron:
 - Edad avanzada (>50 años) .
 - Cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%).
 - Cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel.
 - Tratamiento con Trastuzumab y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes tratados con Trastuzumab después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) alto.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trastuzumab y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia.
- La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina)
- Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos más comunes para el medicamento de referencia están relacionados con reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, escalofríos, los cuales ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la infusión inicial.

Otras reacciones relacionadas con el uso de Trastuzumab incluyen náuseas, vómito, dolor en el sitio del tumor, dolor de cabeza, mareo, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia, estas reacciones suelen ser leves o moderadas y rara vez requieren la interrupción del tratamiento. Se puede utilizar acetaminofén, difenilhidramina, y meperidina, con o sin reducción de la tasa de infusión del Trastuzumab. En caso de presentarse síntomas relacionados con la infusión, las dosis posteriores deben administrarse más lentamente durante 90 minutos. La infusión durante 30 minutos es apropiada si los síntomas disminuyen.

El evento adverso agudo más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión. La aparición de disfunción cardíaca puede ser una preocupación importante en la minoría de pacientes y la suspensión definitiva del Trastuzumab después de cardiotoxicidad podría favorecer la recurrencia o progresión de la enfermedad. En general la terapia con Trastuzumab es bien tolerada.

Reliance Life Sciences Pvt realizó estudio clínico con el Trastuzumab y lo comparó con el de referencia, se incluyeron en el análisis de seguridad del estudio un total de 104 sujetos; 82 para el brazo del Trastuzumab de Reliance y 22 en el brazo del Trastuzumab de referencia. Hubo 55 sujetos en el brazo del Trastuzumab de Reliance (67,07%) y 13

(59.09%) sujetos en el brazo de referencia con al menos un Evento Adverso Emergente (TEAE) durante el tratamiento en el estudio. En el brazo de Trastuzumab de Reliance 20 sujetos (24,39%) y en el brazo Reference 8 sujetos (36,36%) presentaron al menos un TEAE relacionado con la medicación del estudio. El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon, se encontró que no era significativa la diferencia a nivel estadístico ($p > 0,05$).

Según el Sistema de Clasificación por Órgano (SOC) en el brazo de Trastuzumab de Reliance, el Evento Adverso (TEAE) que más comúnmente se informó (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y condiciones de administración [25 (30,49%)], seguido de trastornos del sistema nervioso [22 (26,83%)], trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [17 (20,73%)], trastornos de la sangre y del sistema linfático [15 (18,29%)] y trastornos gastrointestinales [14 (17,07%)]. De igual manera en el brazo de medicamento de referencia, los TEAE más comúnmente notificados (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y con condiciones del sitio de administración [9 (40,91%)] seguidos de trastornos del sistema nervioso [4 (18,18%)], Trastornos gastrointestinales [4 (18,18%)] e infecciones e infestaciones [4 (18,18%)] y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [3 (13,64%)] 16.

En este estudio, se reportaron 16 eventos adversos graves (SAE). De los cuales 8 sujetos (9,76%) en el brazo Trastuzumab de Reliance y 5 sujetos (22,73%) en el brazo del medicamento de Referencia. La incidencia de SAEs fue más en Brazo del medicamento de referencia que en el brazo de Trastuzumab de Reliance. Se informó un total de 5 muertes en el estudio, es decir 3 (3,66%) en el brazo del Trastuzumab de Reliance y 2 (9,09%) en el brazo del medicamento de referencia. Tres (3) sujetos (3,66%) del brazo Trastuzumab de Reliance y uno (4,55%) del brazo del medicamento de Referencia discontinuaron el estudio debido a un evento adverso.

Las reacciones relacionadas con la infusión y los eventos adversos relacionados con trastornos cardiovasculares se monitorizaron durante el estudio. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante el estudio. El perfil de eventos adversos en los dos brazos estaba en línea con el conocido perfil de fármaco de referencia (innovador). El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que no era significativa ($p > 0,05$).

En este estudio, la evaluación de la inmunogenicidad se realizó mediante la técnica ELISA. La evaluación del anticuerpo anti-fármaco (ADA) se realizó utilizando el kit ELISA de Krishgen biosystems. El método emplea la técnica de inmunoensayo cualitativo enzima en sandwich. Se analizó un total de 53 sujetos que recibieron Trastuzumab de Reliance (44 muestras) y el producto de referencia (innovador) (8 muestras) para el título de anticuerpos. Durante el análisis, no se encontraron muestras positivas para Trastuzumab de Reliance ni anticuerpos de referencia de unión a fármacos. En este estudio, no se notificaron nuevas observaciones clínicas importantes, mediadas inmunológicamente, relacionadas con la seguridad o la eficacia.

Interacciones:

Agentes antineoplásicos (por ejemplo, antraciclinas [p. Ej., Doxorrubicina])

Se ha informado en la bibliografía sobre el riesgo de disfunción cardíaca sintomática aumenta en pacientes que recibieron Trastuzumab (medicamento de referencia) en combinación con agentes quimioterapéuticos.

La incidencia y la gravedad pueden ser mayores cuando Trastuzumab se utiliza con antraciclinas que contienen regímenes de quimioterapia. Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con Trastuzumab se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Paclitaxel

Se ha informado que el paclitaxel puede elevar los niveles de fármaco de referencia. Se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

No administrar como dosis de choque o bolo intravenoso. No mezcle LICAR® (Trastuzumab) con otros medicamentos. No sustituya o combine Ado- trastuzumab emtansina con LICAR® (trastuzumab).

Cuando se administra como una infusión intravenosa, trastuzumab se administra por más de 90 minutos cada semana o cada tres semanas para cáncer de mama, y cada tres semanas para el cáncer gástrico. Para el cáncer de mama temprano, el tratamiento se administra durante un año o hasta progresión de la enfermedad, y para el cáncer de mama metastásico o gástrico, el tratamiento se continúa mientras siga siendo eficaz. La dosis recomendada depende del peso corporal del paciente y depende de la afección a tratar y de si trastuzumab se administra semanalmente o tres veces a la semana.

La infusión puede estar asociada con reacciones alérgicas, por lo que el paciente debe ser monitorizado durante y después de la infusión. Los pacientes que toleran la primera infusión de 90 minutos pueden recibir infusiones posteriores durante 30 minutos.

Tratamiento complementario para el cáncer de mama

Administrar de acuerdo con una de las siguientes dosis y horarios hasta cumplir un total de 52 semanas de terapia.

- Durante y después de paclitaxel, docetaxel o docetaxel/carboplatino Comience con 4 mg/kg infundidos durante 90 minutos; luego, administre semanalmente 2 mg/kg infundidos durante 30 minutos durante la quimioterapia en las primeras 12 semanas (paclitaxel o docetaxel) o durante 18 semanas (docetaxel/carboplatino).

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Una semana después de la última dosis semanal de LICAR® (Trastuzumab), administre 6 mg/kg de LICAR® (Trastuzumab) infundidos durante 30 a 90 min cada 3 semanas.

- Como agente único en las 3 semanas luego de finalizar los regímenes de quimioterapia con antraciclina multimodal.

Comience con 8 mg/kg infundidos durante 90 minutos, luego administre 6 mg/kg infundidos durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas.

Tratamiento para cáncer de mama metastásico - adultos

Comience con 4 mg/kg infundidos durante 90 minutos solo o combinado con paclitaxel, seguido de una dosis una vez por semana de 2 mg/kg infundidos durante 30 minutos hasta que la enfermedad progrese.

Cáncer gástrico metastásico - adultos

Comience con 8 mg/kg de infusión IV durante 90 minutos, luego administre 6 mg/kg infundidos durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas hasta el progreso de la enfermedad.

Dosis perdidas: Un retraso de la dosis de trastuzumab mayor a 1 semana requeriría aproximadamente 6 semanas para volver al rango de estado estable; si se omite una dosis de mantenimiento por más de 1 semana, se requiere una dosis de recarga. Si se olvida una dosis de trastuzumab en 1 semana o menos, la dosis de mantenimiento habitual (programa semanal de 2 mg / kg o programa de 6 mg / kg cada 3 semanas) debe administrarse lo antes posible (no espere hasta el siguiente ciclo planificado) y las dosis de mantenimiento posteriores deben administrarse 7 o 21 días después (según la dosis / programa de mantenimiento del paciente); si se omite una dosis por más de 1 semana, entonces se debe administrar una dosis de recarga (4 mg / kg si el paciente recibe trastuzumab semanalmente; 8 mg / kg si en un programa de cada 3 semanas) se debe administrar (durante 90 minutos) lo antes posible, seguida de la dosis de mantenimiento habitual administrada 7 o 21 días después

Modificación de la dosis:

Miocardopatía en el adulto

Se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del inicio de LICAR® (Trastuzumab) y de forma frecuente durante el tratamiento. Suspenda LICAR® (Trastuzumab) durante al menos 4 semanas en cualquiera de los siguientes casos: 1) disminución absoluta del 16% o más de la FEVI sobre los valores de pretratamiento; o 2) una FEVI por debajo de los límites institucionales normales y una disminución absoluta del 10% o más en la FEVI con base en los niveles de pretratamiento. El tratamiento con LICAR® (Trastuzumab) se puede reanudar si la FEVI vuelve a los límites normales dentro de 4 a 8 semanas y la reducción absoluta desde el inicio es del 15% o menos. Suspenda de forma permanente el tratamiento con LICAR® (Trastuzumab) si la FEVI disminuye

durante más de 8 semanas o si la dosis de LICAR® (Trastuzumab) se suspende en más de 3 ocasiones debido a miocardiopatía.

Condición de venta:

Control especial		Venta con fórmula médica	X
Venta Libre		Uso Institucional	X

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Version 1., allegado mediante radicado No. 20221017203
- Información para prescribir Version 3. allegada mediante radicado No. 20221017203

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación evaluación farmacológica, inserto Version 1., allegado mediante radicado No. 20221017203 e información para prescribir Version 3 allegada mediante radicado No. 20221017203, del producto LICAR® principio activo trastuzumab 440 mg vial de uso múltiple.

En el Formato de presentación de solicitud Unificada de Evaluación Farmacológica y Registro Sanitario o Renovación para Medicamentos Biológicos, en el numeral 1.5 no incluye para el producto LICAR® la concentración de 440 mg sino la de 150 mg/vial para las indicaciones de:

- **Tratamiento del cáncer de mama: Cáncer de Mama Metastásico (CMM):** Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de mama metastásico con sobreexpresión de HER2: En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cancer metastasico. En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cancer metastasico. En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Cáncer de Mama Precoz (CMP):** Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).

Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.

En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con trastuzumab en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio o tumores > 2 cm de diámetro.

- **Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado:** Trastuzumab en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un compuesto de platino por vía intravenosa está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Como soporte presenta la misma información que motivó el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.2.1; por lo que se permite remitir al interesado a dicho concepto para que presente las respuestas al requerimiento.

El interesado debe aclarar si este radicado corresponde a la solicitud de evaluación farmacológica de trastuzumab (LICAR®) de la concentración de 440 mg, ya que la concentración de 150 mg de trastuzumab (LICAR®) con radicado 20221258623 fue conceptuada en el Acta antes mencionada; si la solicitud es para la concentración de 440 mg debe corregir de manera adecuada el formato, adicional a los requerimientos del Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 QUTENZA®

Expediente : 20178310
Radicado : 20221171995
Fecha : 3/08/2022
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

Cada parche cutáneo de 280 cm² contiene un total de 179 mg de capsaicina o 640 microgramos de capsaicina por cada cm² de parche.

Forma farmacéutica: Transdermico

Indicaciones: (Del Registro)

Indicaciones QUTENZA® está indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico asociado con neuralgia posherpética o neuropatía diabética periférica en adultos solo o en combinación con otros medicamentos

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes precauciones o advertencias evaluación dérmica QUTENZA® sólo se debe utilizar sobre la piel seca e intacta (sin heridas) no en la cara, por encima de la línea de nacimiento del pelo y/o en la proximidad de las mucosas.

En pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa, se debe hacer una evaluación visual detenida de los pies antes de cada aplicación de QUTENZA® y en las posteriores visitas a la clínica para detectar lesiones en la piel relacionadas con la neuropatía subyacente e insuficiencia vascular. Sensibilidad se han notificado reducciones de sensibilidad tras la administración de QUTENZA®. Las reducciones de sensibilidad suelen ser leves y temporales (incluyendo a estímulos térmicos y estímulos agudos), sin embargo, se ha notificado en los estudios clínicos un único caso de hipoestesia permanente en neuropatía diabética dolorosa. Para este caso no se pudo excluir una relación con QUTENZA®.

Se debe tener precaución en los pacientes con sensibilidad reducida en los pies y en aquellos con mayor riesgo de presentar estas alteraciones de sensibilidad. Se debe evaluar

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

clínicamente a todos los pacientes con déficits preexistentes de sensibilidad en búsqueda de signos de pérdida de sensibilidad antes de cada aplicación de QUTENZA®.

Si se detecta pérdida de sensibilidad o si empeora, se debe reconsiderar el tratamiento con QUTENZA®. Control y manejo de las reacciones en la zona de aplicación las reacciones en la zona de aplicación, tales como ardor transitorio en la zona de aplicación, dolor, eritema y prurito son frecuentes o muy frecuentes.

Además, se han notificado casos de quemaduras, incluidas quemaduras de segundo grado, en pacientes tratados con los parches de capsaicina (ver sección s que notifiquen dolor intenso, se debe de retirar el parche y examinar la piel por si hubiera una quemadura química.

Exposición involuntaria si QUTENZA® entra en contacto con alguna zona de la piel que no se desea tratar, se aplicará el gel limpiador durante un minuto y se retirará con una gasa seca para eliminar cualquier resto de capsaicina de la superficie de la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón. Si la capsaicina entra en contacto con los ojos o las membranas mucosas, estas deben limpiarse o enjuagarse con agua fría.

Si se produce irritación de las vías respiratorias, los ojos o las membranas mucosas, el individuo afectado debe abandonar el área de tratamiento de qutenza. Se debe proporcionar atención médica adecuada si se presenta dificultad para respirar. Si la irritación respiratoria empeora o no se resuelve, el individuo afectado debe considerar cuidadosamente ser re-expuesto a qutenza.

La exposición involuntaria a capsaicina puede causar la irritación de ojos, membranas mucosas, el tracto respiratorio y la piel en pacientes y profesionales de la salud. Los profesionales de la salud deben asegurarse de que se apliquen adecuadamente las medidas de protección.

Aumento de la presión arterial como consecuencia del aumento del dolor relacionado con el tratamiento, puede producirse una elevación transitoria de la presión arterial (< 8,0 mm hg por término medio) durante el tratamiento con QUTENZA® y poco tiempo después de la aplicación. Se vigilará la presión arterial durante el proceso de tratamiento. Para pacientes con hipertensión inestable o mal controlada o con antecedentes de enfermedad cardiovascular se debe sopesar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares derivados del posible estrés producido por el procedimiento antes de iniciar el tratamiento con qutenza.

Se debe prestar especial atención a los pacientes diabéticos con comorbilidad relacionada con enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión y neuropatía autonómica cardiovascular. Molestias relacionadas con el tratamiento los pacientes que presentan dolor durante y después de la aplicación del parche se les debe proporcionar tratamiento de soporte, como frío local (compresas frías) o analgésicos orales.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Gel limpiador el gel limpiador de QUTENZA ® contiene butil hidroxianisol, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión versión 2.0_CO de Julio de 2022 allegado mediante radicado 20221171995
- IPP Versión SmPC versión 2.0_CO de Julio de 2022 allegado mediante radicado 20221171995

Nuevas indicaciones:

Qutenza® está indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos solo o en combinación con otros medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221171995 se solicita modificación de la indicación de la siguiente manera...“Qutenza® está indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos solo o en combinación con otros medicamentos” para el principio activo capsaicina en presentación QUTENZA® parche cutáneo. Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión 2.0_CO de Julio de 2022 allegado mediante radicado 20221171995.

Como soporte para la modificación de indicación el interesado presenta todo el desarrollo clínico de Qutenza que consta de 2 ensayos de Fase I en sujetos sanos, 15 ensayos de Fase II o Fase III y 3 ensayos de Fase IV en sujetos con diversas condiciones de dolor neuropático periférico. Un total de 2848 sujetos fueron tratados con parche cutáneo de Capsaicina 179 mg en estos ensayos realizados.

Como soporte principales se consideran los no allegados en el trámite de aprobación inicial.

La eficacia de una única aplicación de 30 minutos de Qutenza en los pies se ha demostrado en 3 grandes estudios clínicos controlados y aleatorizados de 12 semanas de duración realizados en pacientes con neuropatía dolorosa asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-AN) (estudios C107 y C119), y neuropatía diabética periférica dolorosa (PDPN) (estudio STEP). La eficacia de una única aplicación de 60 minutos de Qutenza en lugares distintos a los pies se ha demostrado en 2 grandes estudios clínicos controlados y aleatorizados de 12 semanas de duración realizados en pacientes con neuralgia posherpética (PHN) (C116 y C117).

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El criterio de valoración primario de eficacia fue la reducción porcentual del dolor promedio de las últimas 24 horas en comparación con el valor basal en la semana 2 y 12. Los resultados para esta variable fueron estadísticamente significativos para el medicamento e todos los estudios fundamentales de Dolor neuropático periférico (PNP), excepto en uno (C119).

Tras un único tratamiento con Qutenza en todos los estudios, entre el 34 % y el 47 % de los sujetos respondieron al tratamiento (es decir, lograron una reducción de la intensidad del dolor ≥ 30 %).

En tratamientos repetidos durante un periodo de 52 semanas el interesado presenta dos estudios clínicos STRIDE y PACE.

El STRIDE es un ensayo abierto en 306 sujetos con Dolor neuropático periférico (PNP) (que excluye a los pacientes con PDPN), donde el objetivo primario fue la media de dolor diario (DE), esta medida fue de 6,6 al inicio del estudio y disminuyó tras la intervención a 4,7 en el mes 12. El cambio global en la intensidad media del dolor diario con el tratamiento fue de -1,9 (DE, 1,89; IC del 95 %, -2,19 a -1,59) con respecto al valor basal hasta el mes 12.

PACE (un estudio aleatorizado y abierto que comparaba Qutenza (aplicación de 30 minutos) más SoC con el tratamiento estándar (SoC) solo en pacientes con PDPN durante un periodo de 52 semanas), la media (DE) del cambio con respecto al valor basal hasta la semana 52 fue de -1,9 (1,8), y -0,9 (1,7) con Qutenza más SoC y SoC en monoterapia respectivamente.

Además se realizaron 5 estudios fase 4 ASCEND, QAPSA, QNIS, QUEPP y PROQUIRE en sujetos con PNP.

ASCEND (QTZ-EC-0003) (iNCT01737294), objetivo primario fue evaluar la eficacia del tratamiento con Qutenza en la práctica clínica estándar, evaluar la similitud del efecto del tratamiento en la PHN y otras etiologías, y evaluar el intervalo entre el retratamiento con Qutenza en la práctica clínica estándar. Se trató a pacientes adultos no diabéticos con PNP (n=420). Tras la primera aplicación, los pacientes experimentaron un 26,6 % (IC del 95 %: 23,6, 29,62; n = 412) de reducción en la puntuación media de la Escala numérica de valoración del dolor (NPRS) con respecto al valor basal hasta las semanas 2 y 8. Se demostró una reducción equivalente en las puntuaciones de la NPRS entre la PHN y los subgrupos de dolor de espalda neuropático, dolor neuropático postoperatorio y postraumático. La mediana del tiempo desde el primer al segundo tratamiento fue de 191 días (IC del 95 %: 147, 235; n = 181). El 44 % de todos los pacientes respondieron al tratamiento (reducción de ≥ 30 % en la puntuación NPRS con respecto al valor basal hasta las semanas 2 y 8) tras el primer tratamiento, y el 86,9 % (n = 159/183) seguían siéndolo en la semana 12. Se observó una respuesta sostenida al dolor hasta la Semana 52, con un 37,0 % (IC

del 95 %: 31,3, 42,7; n =176) de reducción de la puntuación media de la NPRS con respecto al valor basal.

QUAPSA (FR- QTZ-NI- 001), objetivo principal del estudio era evaluar los efectos a largo plazo de las aplicaciones repetidas de Qutenza sobre la intensidad del dolor y la percepción del mismo. El tratamiento podía repetirse durante un período de 12 meses, con un seguimiento de 6 meses después de la última aplicación. Se trataron 684 pacientes. con 1 a 5 parches a intervalos de 3 a 4 meses; Seis meses después de la última aplicación, el tratamiento se consideró exitoso para el 21,8 % (intervalo de confianza del 95 %: 17,5 %-26,7 %) de los pacientes mediante un criterio estricto que combinaba la mejora según la impresión global de cambio del paciente (PGIC) y al menos un 30 % de mejora en una escala numérica de calificación del dolor (NPRS). Se observó una mejora clínicamente relevante en la calidad de vida relacionada con la salud al final del estudio.

QUEPP (DE-NIS-QTZ-01) el objetivo de estudio fue monitorear la tolerabilidad y la eficacia analgésica de Qutenza en diferentes síndromes de PNP, síntomas de dolor y enfermedad del dolor. 1044 pacientes no diabéticos con dolor neuropático periférico recibieron una única aplicación del medicamento y se programaron visitas de seguimiento en las semanas 1- 2, 4, 8 y 12. Las tasas de respuesta del 30 % y del 50 % fueron del 61,7 % y del 39,3 % en los pacientes con dolor preexistente durante <6 meses, del 42,3 % y del 23,3 % en los pacientes con dolor durante 6 meses a 2 años, del 40,9 % y del 21,6 % en los pacientes con dolor durante >2-10 años, y del 32,3 % y del 14,1 % en los pacientes con dolor durante >10 años.

PROQUIRE El objetivo primario fue evaluar a los 3 meses la impresión global de cambio del paciente (PGIC) desde el inicio del tratamiento con Qutenza. En este estudio, 495 pacientes con dolor neuropático periférico que iniciaron el tratamiento con parches cutáneos de capsaicina al 8 %. En el mes 3, se observó que el dolor mejoró ("mucho" o "muchísimo") en el 23,0 % de los pacientes, asociada a descensos de $-3,0 \pm 2,2$, $-2,5 \pm 2,4$ y $-23,1 \pm 19,7$ en las puntuaciones de intensidad del dolor.

La Sala considera que la información allegada corresponde a estudios con deficiencias metodológicas y resultados modestos en eficacia, por lo que solicita información clínica adicional con adecuada calidad metodología que contribuya a despejar las dudas en relación con el balance beneficio/riesgo de capsaicina en parche (Qutenza®) en pacientes con dolor neuropático distintos a los ya aprobados en el registro sanitario.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 EVENITY® 90MG/ML

Expediente : 20166381
Radicado : 20231022012
Fecha : 2/02/2023
Interesado : AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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: (Del Registro)

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.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipocalcemia Evenity está contraindicado en pacientes con hipocalcemia no corregida. Hipersensibilidad Evenity está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad clínica conocida a Romosozumab o a cualquier componente de la formulación del producto. Antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión 2, diciembre de 2022 allegado mediante radicado 20231022012
- IPP Versión 2, diciembre de 2022 allegado mediante radicado 20231022012

Nuevas 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, o quienes no responden o no toleran otras terapias.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita Modificación de indicaciones, Inserto Versión 2, diciembre de 2022 allegado mediante radicado e IPP Versión 2, diciembre de 2022 allegado mediante radicado 20231022012 para el producto evenity® 90mg/mL

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

romosozumab Solución Inyectable en la indicación “...para pacientes posmenopáusicas con alto riesgo de fractura definido por una historia de fracturas o múltiples factores de riesgo de fractura por osteoporosis, o quienes no responden o no toleran otras terapias”

La modificación que solicita el interesado es que se elimine el término “alternativo” de la indicación aunque conserva “quienes no responden o no toleran otras terapias”, pero quedando de primera línea y ya no alternativo ya que dice “o quienes no responden o no toleran otras terapias” dando a entender que no es solo para estos pacientes.

La restricción se debe, como señaló la Sala en Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.2.8., por el ...notable incremento de efectos cardiovasculares y cerebrovasculares del producto de la referencia en una proporción notablemente amplia con respecto al brazo comparador (alendronato)”. El interesado argumenta, entre otras cosas, que: “...la estimación del riesgo en el estudio 20110142 durante los primeros 12 meses es probablemente una sobreestimación de la asociación real entre romosozumab y los MACE”. Menciona también que: “...la documentación clínica que se allega en la presente solicitud es la misma y se allega nuevamente con el objetivo para que sea reevaluada” Señala que: “...el desequilibrio en los MACE, notado en el estudio 20110142, se observa principalmente durante los primeros 12 meses, cuando los pacientes se trataron con romosozumab o ALN. Durante este periodo, 41 pacientes tratados con romosozumab (2,0 %) y 22 pacientes tratados con ALN (1,1 %) presentaron al menos 1 MACE; esto es una diferencia de 19 pacientes”.

“Así, en el contexto de un riesgo absoluto de base bajo, se debe considerar la posibilidad de que las bajas tasas aleatorias de eventos creen desequilibrios falsos, especialmente sin un mecanismo biológico que soporte tal efecto” y la “Ausencia de un mecanismo biológico para los MACE y de evidencia genética”. Anexan también carta presentada por una reumatóloga que apoya lo solicitado por el interesado.

Analizada la información allegada la Sala considera que persiste incertidumbre sobre aspectos de seguridad cardiovascular de romosozumab en la indicación “...para pacientes posmenopáusicas con alto riesgo de fractura definido por una historia de fracturas o múltiples factores de riesgo de fractura por osteoporosis, o quienes no responden o no toleran otras terapias”, como para recomendar su uso de primera línea. Por lo tanto, la Sala solicita allegar información clínica adicional y PSUR actualizado para tener más elementos de análisis a este respecto.

3.4.2.2 RUCONEST® (INHIBIDOR C1 HUMANO RECOBINANTE/CONESTAT ALFA).

Expediente : 20105614
Radicado : 20231024234
Fecha : 6/02/2023
Interesado : Cytobiotech S.A.S

Composición:

El principio activo es CONESTAT ALFA. Un vial contiene 2100 unidades (U) de CONESTAT ALFA. Esto equivale a 2100 unidades por 14 mL después de la reconstitución, o a una concentración de 150 unidades/ml.

Forma farmacéutica: Polvo para Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adolescentes y adultos debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

RUCONEST® está contraindicado en: pacientes con antecedentes de alergia a los conejos o los productos derivados de conejo. Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata a las preparaciones de inhibidor de esterasa C1 que amenazan la vida, incluyendo anafilaxis.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión v.Mar2021 allegado mediante radicado 20231024234
- IPP Versión v.Mar2021 allegado mediante radicado 20231024234

Nuevas indicaciones:

RUCONEST está indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos, adolescentes y niños (a partir de 2 años) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nueva dosificación / grupo etario:

La administración de RUCONEST se debe iniciar bajo la dirección y la supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento del angioedema hereditario.

Posología en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años

Peso corporal hasta 84 kg

- Una inyección intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

Peso corporal de 84 kg o mayor

- Una inyección intravenosa de 4.200 U (2 viales).

En la mayor parte de los casos, una sola dosis de RUCONEST es suficiente para el tratamiento de una crisis aguda de angioedema.

Si la respuesta clínica es insuficiente, podrá administrarse una dosis adicional (50 U/kg de peso corporal hasta 4.200 U) a criterio del médico (ver sección 5.1).

- En adultos y adolescentes, puede administrarse una dosis adicional si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 120 minutos.
- En niños, puede administrarse una dosis adicional si el paciente no ha respondido adecuadamente

No se podrán administrar más de dos dosis en un plazo de 24 horas.

Cálculo de la dosis

Determinar el peso corporal del paciente.

Peso corporal hasta 84 kg

- En los pacientes de hasta 84 kg de peso, el volumen de administración necesario se calculará con la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen a ser administrado (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times 50 \left(\frac{\text{U}}{\text{kg}}\right)}{150 \left(\frac{\text{U}}{\text{ml}}\right)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)}}{3}$$

Peso corporal de 84 kg o mayor

- En los pacientes de 84 kg o más, el volumen de administración necesario es de 28 ml, equivalente a 4.200 U (2 viales).

Población pediátrica

RUCONEST puede utilizarse en pacientes pediátricos (a partir de 2 años) en la misma dosis que en adultos (50 U/kg de peso corporal).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RUCONEST en niños menores de 2 años. No hay datos clínicos disponibles.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Los datos en pacientes mayores de 65 años son limitados.

Nada indica que haya diferencia en la respuesta a RUCONEST de los pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ya que el CONESTAT ALFA no experimenta aclaramiento renal.

Insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia clínica con RUCONEST en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática puede prolongar la semivida plasmática del CONESTAT ALFA, pero no se considera que esto sea un problema clínico. No se pueden hacer recomendaciones sobre el ajuste de la dosis.

Forma de administración

Para uso intravenoso.

RUCONEST debe ser administrado por un profesional de la salud.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

El volumen necesario de la solución reconstituida se debe administrar mediante inyección intravenosa lenta durante aproximadamente 5 minutos

Nuevas contraindicaciones:

- Alergia o sospecha de alergia a los conejos
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias:

Trazabilidad

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

El CONESTAT ALFA procede de la leche de conejas transgénicas y contiene trazas de proteínas de conejo. Antes de iniciar el tratamiento con RUCONEST se debe preguntar a los pacientes si han estado expuestos previamente a conejos o si han experimentado algún signo o síntoma que pueda indicar una reacción alérgica.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se pueden descartar las reacciones de hipersensibilidad.

Durante y después del período de administración se vigilará estrechamente a todos los pacientes y se les observará con atención por si presentan cualquier síntoma de hipersensibilidad. Se les informará de que los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad son ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen tales síntomas después de la administración, deben avisar a su médico.

En caso de reacciones anafilácticas o shock anafiláctico, se administrará tratamiento médico de emergencia.

Aunque se considera improbable la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja, no se debe descartar dicha posibilidad si un paciente presenta evidencia de alergia clínica a la leche de vaca y se debe vigilar al paciente por si presenta signos y síntomas de hipersensibilidad después de administrar RUCONEST.

Sodio

Este medicamento contiene 19.5 mg de sodio por vial, lo que se debe tener en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos con RUCONEST se observó un caso de hipersensibilidad. Después de la administración de RUCONEST, la reacción adversa observada con mayor frecuencia fue náusea.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas obtenidas a partir de ensayos clínicos en pacientes con AEH tras un tratamiento para ataques agudos con RUCONEST se presentan en la tabla inferior. Las reacciones adversas fueron habitualmente de intensidad leve a moderada. La incidencia de reacciones adversas fue similar en todos los grupos de dosis y no aumentó con la administración repetida.

La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se define con arreglo a la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),
Frecuentes ($> 1/100$ a $1/10$),
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Muy raras (<1/10.000),
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuente
	Vértigo	Poco frecuente
	Hipoestesia	Poco frecuente
	Mareo	
Trastornos del oído y el laberinto	Hinchazón auricular	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación de garganta	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
	Diarrea	Poco frecuente
	Molestia abdominal	Poco frecuente
	Parestesia oral	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Poco frecuente

Población pediátrica

En el programa de desarrollo clínico, se trataron 124 crisis agudas de angioedema en 37 niños y adolescentes (entre 5 y 17 años) con AEH. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes fueron similares a las de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la bibliografía científica se recoge una interacción entre el activador tisular del plasminógeno (Tpa) y los medicamentos que contienen C1-INH. Ruconest no se debe administrar simultáneamente con Tpa.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231024234 se solicita modificación de indicaciones, dosificación, grupo etario, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de IPP e inserto versión v.Mar2021 allegado mediante radicado 20231024234 para el inhibidor C1 humano recombinante /Conestat Alfa (RUCONEST®) en polvo para solución inyectable vial con 2100 unidades para reconstituir en 14 ml a una concentración de 150 unidades/ml.

La modificación de indicación propuesta es una ampliación del grupo etario para incluir a partir de 2 años, quedando la nueva indicación “Ruconest está indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos, adolescentes y niños (a partir de 2 años) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa”

Como soporte para la nueva indicación presenta el estudio C1 1209 (NCT01359969) abierto, fase 2, de un solo brazo para evaluar la seguridad, inmunogenicidad, farmacocinética y eficacia del inhibidor de C1 esterasa recombinante para el tratamiento de ataques agudos en pacientes pediátricos con angioedema hereditario, de 2 a 13 años inclusive, que incluyó 20 pacientes de 5 a 14 años quienes acudieron a la clínica dentro de las 5 horas posteriores al inicio de un ataque agudo de gravedad al menos moderada (puntuación del investigador de al menos tres) sin signos de regresión espontánea. Los pacientes recibieron inhibidor de C1 esterasa recombinante (rhC1INH) en una dosis de 50 U/kg de peso corporal hasta un máximo de 4200 U. La variable principal de eficacia fue el tiempo para inicio de alivio de síntomas mayor o igual a 20 mm en escala análogo visual, el cual fue de 60 minutos, lo que se considera acorde con los hallazgos en estudios comparados con placebo en adultos. Presentaron al menos un evento adverso emergente con el tratamiento 55% de los pacientes, dos fueron de intensidad severa (uno dolor abdominal, otro vómito) y en otros dos se consideró que el evento posiblemente estuvo asociado con el medicamento (morfología de linfocitos anormal), no se reportaron eventos adversos de especial interés.

La Sala considera que no es claro el beneficio del medicamento de la referencia en el grupo etario solicitado, dado que no hay un valor de referencia directo del tiempo de inicio de la mejoría ni de la duración de los ataques para comparar los resultados obtenidos en los 20 niños evaluados, adicionalmente la Sala considera que la

evaluación de 20 niños es limitada para obtener conclusiones robustas para la evaluación de la seguridad.

En relación con la modificación de precauciones la Sala recomienda mantener el siguiente texto:

Eventos tromboembólicos: Se han notificado eventos tromboembólicos (ET) arteriales y venosos graves con la dosis recomendada de productos inhibidores de la esterasa C1 derivados del plasma en pacientes con factores de riesgo conocidos (p. ej., catéter permanente, antecedentes de trombosis, aterosclerosis preexistente, uso de anticonceptivos orales o determinados andrógenos, obesidad mórbida e inmovilidad). Los pacientes que presentan factores de riesgo conocidos deben someterse a una vigilancia estrecha

La IPP debe mantener el texto relacionado con el riesgo de trombembolismo

En el Inserto debe incluir el siguiente texto:

Antes de iniciar el tratamiento con Ruconest es importante que informe a su médico si tiene, o ha tenido, problemas de coagulación sanguínea (eventos trombóticos). Si este es su caso, se le someterá a una vigilancia estrecha.

Las reacciones de hipersensibilidad no se pueden descartar y pueden presentarse con síntomas parecidos a los ataques de angioedema.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre en relación con el balance beneficio/riesgo en el grupo etario solicitado. Adicionalmente, dado que en el estudio clínico C1-1209 (NCT01359969) solo se incluyeron niños mayores de 5 años, debe justificar su solicitud de ampliación de grupo etario desde los 2 años.

3.4.2.3 OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20108161
Radicado : 20231031344
Fecha : 14/02/2023
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Nivolumab 40mg/4mL solución inyectable para infusión intravenosa

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (nsclc, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivo (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa

(grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes.

Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes.

Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes.

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anormalidades en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2).

Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses).

Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

Opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo

hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal

Opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses).

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides.

Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

Opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses).

Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Suspender opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides.

Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés) alogénico.

Opdivo con ipilimumab

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones a la infusión

Opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

Opdivo con ipilimumab

En los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del hsct alogénico tras opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron hsct alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a hsct alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del hsct alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (gvhd) severa o refractaria. Se reportó gvhd aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó gvhd hiperaguda, definida como gvhd ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (vod) hepática en un paciente, quien recibió hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por gvhd y falla multi-orgánica.

Otros casos de vod hepática tras el hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de pd-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de gvhd hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el hsct alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como gvhd hiperaguda, gvhd aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, vod hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la igg4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina g4 (igg4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Una función central de la vía pd-1/pd-l1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones pd-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en período de lactancia

Resumen del riesgo

Se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo.

Hombres y mujeres en edad fértil

Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate- 141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más.

No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Indicaciones Del Registro	Indicaciones solicitadas
Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.	Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
Melanoma irresecable o metastásico OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.	Melanoma irresecable o metastásico OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.
Tratamiento adyuvante del melanoma OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma	Tratamiento adyuvante del melanoma OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa. Carcinoma avanzado de células renales OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo. Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino. Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.	estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa. Carcinoma avanzado de células renales OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo. Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino. Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable OPDIVO, en combinación con quimioterapia doble con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante
---	--

	de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos).
--	--

<u>Dosificación / grupo etario del Registro</u>	<u>Dosificación / grupo etario solicitadas</u>
De acuerdo a lo actualmente aprobado en el Registro Sanitario de OPDIVO®	Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable Dosis recomendada de OPDIVO: 360 mg cada 3 semanas* con quimioterapia doble con platino el mismo día cada 3 semanas. Duración del tratamiento: En combinación con quimioterapia doble con platino por 3 ciclos. *Infusión intravenosa de 30 minutos en el mismo día. Uso en poblaciones específicas: <u>Uso geriátrico:</u> De los 179 pacientes aleatorizados para recibir OPDIVO 360 mg en combinación con quimioterapia doble con platino cada 3 semanas por 3 ciclos en el estudio CHECKMATE-816, el 48% tenía 65 años o más, y el 6% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores y menores de 65 años.

<u>Reacciones Adversas del Registro</u>	<u>Reacciones Adversas solicitadas</u>
De acuerdo a lo actualmente aprobado en Registros Sanitarios de Opdivo	<u>Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos):</u> La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino se evaluó en el CHECKMATE-816, un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC resecable [véase Estudios Clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	administrado en combinación con quimioterapia doble con platino administrados cada 3 semanas por 3 ciclos; o quimioterapia doble con platino administrada cada 3 semanas por 3 ciclos. La mediana de edad de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino o quimioterapia doble con platino sola fue de 65 años (rango: 34 – 84); 72% de sexo masculino; 47% blancos, 50% asiáticos y 2% negros/afroamericanos. Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino. Las reacciones adversas serias en >2% incluyeron neumonía y vómitos. No se produjeron reacciones adversas mortales en pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino. La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 10% de los pacientes, y el 30% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) que causaron la discontinuación permanente de OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino fueron reacciones anafilácticas (1.7%), lesión renal aguda (1.1%), erupción cutánea (1.1%) y fatiga (1.1%). Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron náuseas, constipación, fatiga, disminución del apetito y erupción cutánea. Las anormalidades de laboratorio de Grado 3 o 4 más comunes ($\geq 2\%$) fueron neutropenia, hiperglucemia, leucopenia, linfopenia, aumento de amilasa, anemia, trombocitopenia e hiponatremia. Las Tablas 13 y 14 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas,
--	--

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respectivamente, en el estudio CHECKMATE-816.

Tabla 13: Reacciones adversas en >10% de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con OPDIVO y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816

Reacción adversa	OPDIVO y quimioterapia doble con platino (n=176)		Quimioterapia doble con platino (n=176)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Gastrointestinales				
Náuseas	38	0.6	45	1.1
Constipación	34	0	32	1.1
Vómitos	11	1.1	13	0.6
Generales				
Fatiga ^a	26	2.3	23	1.1
Malestar	15	0.6	14	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	20	1.1	23	2.3
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^b	20	2.3	7	0
Alopecia	11	0	15	0
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^c	13	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye erupción cutánea, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis ampullosa, erupción medicamentosa, erupción máculopapular y erupción prurítica.

^c Incluye neuropatía periférica, disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica motora y neuropatía periférica sensorial.

Tabla 14: Valores de laboratorio seleccionados que empeoraron desde la condición basal en >20% de los pacientes

con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con OPDIVO y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816				
Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y quimioterapia doble con platino ^a		Quimioterapia doble con platino ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hematología				
Anemia	63	3.5	70	6
Neutropenia	58	22	58	27
Leucopenia	53	5	51	11
Linfopenia	38	4.7	31	1.8
Trombocitopenia	24	2.9	22	3.0
Química				
Hiperglucemia	37	6	35	2.9
Hipomagnesemia	25	1.2	29	1.2
Hiponatremia	25	2.4	28	1.8
Aumento de amilasa	23	3.6	13	1.8
Aumento de ALT	23	0	20	1.2
Anemia	63	3.5	70	6
Neutropenia	58	22	58	27
Leucopenia	53	5	51	11
Linfopenia	38	4.7	31	1.8
Trombocitopenia	24	2.9	22	3.0
Química				
Hiperglucemia	37	6	35	2.9
Hipomagnesemia	25	1.2	29	1.2
Hiponatremia	25	2.4	28	1.8
Aumento de amilasa	23	3.6	13	1.8
Aumento de ALT	23	0	20	1.2

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO y quimioterapia doble con platino (rango: 73 a 171 pacientes) y grupo de quimioterapia doble con platino (rango: 68 a 171 pacientes).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231031344 se solicita modificación de indicaciones para incluir la indicación “Tratamiento neoadyuvante del cáncer de

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pulmón de células no pequeñas resecable: en combinación con quimioterapia doble con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos)", modificación de dosificación / grupo etario, modificación de reacciones adversas, para el producto OPDIVO® 40 mg/4mL, principio activo nivolumab.

Como soporte de la indicación propuesta adjunta estudio CHECKMATE-816 (NCT02998528): Tratamiento neoadyuvante de nivolumab más ipilimumab o nivolumab más quimioterapia frente a quimioterapia sola en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio Ib a IIIa resecable con intención curativa. El estudio tuvo un diseño fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico, en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos). Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir nivolumab (360 mg) más quimioterapia doble con platino administrados cada 3 semanas por 3 ciclos, o quimioterapia doble con platino sin nivolumab (cada 3 semanas durante tres ciclos) antes de someterse a una cirugía definitiva. Un tercer grupo de pacientes recibió nivolumab (3 mg por kilogramo de peso corporal cada 2 semanas durante tres ciclos) más ipilimumab (1 mg por kilogramo, solo ciclo 1) este brazo del estudio fue cerrado con base en los resultados del estudio NADIM que demostraron una mayor eficacia en términos de respuesta patológica completa, respuesta patológica mayor en la combinación de quimioterapia más inmunoterapia frente a inmunoterapia sola. La cirugía fue planeada para ocurrir dentro de las 6 semanas posteriores a la finalización del tratamiento neoadyuvante, después de lo cual los pacientes de ambos grupos podían recibir hasta cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante, radioterapia o ambas cosas.

Los principales criterios de inclusión fueron cáncer de pulmón no microcítico en estadio inicial IB-IIIa con tumor ≥ 4 cm operable, capacidad funcional pulmonar capaz de tolerar la cirugía pulmonar propuesta y estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1. Se excluyeron los pacientes con translocaciones ALK conocidas o EGFR, metástasis cerebrales, entre otros trastornos médicos graves. Se estratificaron para estudio según estadio Ib-II vs IIIa, la condición de expresión de PD-L1 menor o mayor del 1% y género masculino o femenino.

De marzo 2017 a noviembre de 2019, se inscribieron 773 pacientes, 505 fueron aleatorizados, 358 se asignaron simultáneamente para recibir nivolumab neoadyuvante más quimioterapia (179 pacientes) o quimioterapia sola (179 pacientes); 176 pacientes de cada grupo recibieron tratamiento. Las características demográficas de los pacientes estuvieron balanceadas en los grupos de tratamiento.

El grupo de pacientes que recibió nivolumab más quimioterapia vs quimioterapia sola, recibió terapia adyuvante 11,9% vs 22,2%, recibió cualquier tratamiento

oncológico posterior 21,2% vs 43,6%, recibió tratamiento sistémico posterior 17,3% vs 36,3%, se sometieron a cirugía definitiva 83,2% vs 75,4%.

Como resultados de eficacia se encontró después de un seguimiento mínimo de 21 meses, una mediana de la SLE de 31,6 meses (IC 95%: 30,2 meses a no alcanzado) en el brazo nivolumab+quimioterapia vs 20,8 meses (IC 95%: 14,0 meses a 26,7 meses) brazo quimioterapia sola, (HR: 0,63; IC: 97,38%: 0,43 a 0,91; $p=0,005$). A 1 año, el estimado porcentaje de pacientes que sobreviven sin enfermedad progresión o recurrencia de la enfermedad fue del 76,1% con nivolumab más quimioterapia vs 63,4% con quimioterapia sola; a los 2 años los valores correspondientes fueron 63,8% y 45,3% respectivamente.

La magnitud del efecto de la SLE fue mayor para el grupo nivo+quimio vs quimio sola en los subgrupos pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$, los estadios IIIA, mujeres, personas asiáticas, carcinoma no escamoso, no fumadores, ≥ 12.3 mutaciones y los que recibieron terapia con carboplatino.

Entre todos los pacientes de la población del análisis primario, independientemente de la resección, el porcentaje de pacientes con una respuesta patológica completa fue del 24,0% (IC 95%: 18,0 a 31,0) con nivolumab más quimioterapia y del 2,2% (IC 95%: 0,6 a 5,6) con quimioterapia sola (odds ratio: 13,94; IC del 99%: 3,49 a 55,75; $P<0,001$), con resultados que también fueron favorables en los demás subgrupos poblacionales.

La mediana de supervivencia global no se alcanzó ni en el grupo de nivolumab más quimioterapia ni en el grupo de quimioterapia sola (HR de muerte, 0,57; IC: 99,67%, 0,30 a 1,07; $P=0,008$), el valor P para la supervivencia global no cruzó el límite de la significación estadística (0,0033).

Con respecto a la variable tiempo hasta la muerte o enfermedad metastásica, para el grupo nivo+quimioterapia la mediana no ha sido alcanzada al momento del seguimiento (IC 95%: 36,6- NA) vs 26,71% (IC 95%: 22,42 a NA), con insuficiente número de participantes con eventos.

En seguridad, se encontraron eventos adversos de cualquier causa en el 92,6% de los pacientes del grupo de nivolumab más quimioterapia y en el 97,2% de los del grupo de quimioterapia sola. La incidencia de eventos adversos grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento fue del 33,5% y del 36,9% en el grupo control, siendo los más frecuentes neutropenia (8,5% con nivolumab más quimioterapia y 11,9% con quimioterapia sola) y neutropenia febril (7,4% y 10,8%, respectivamente). No se presentaron datos de calidad de vida.

Analizada la información clínica, la Sala considera que el interesado debe dar respuestas a los siguientes interrogantes:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1. A pesar de que la sobrevida global haya sido un desenlace secundario, explicar cuál es la evidencia científica que permita establecer la correlación entre la supervivencia libre de eventos (SLE) y la sobrevida global.
2. Teniendo en cuenta que los análisis de subgrupos muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas para SLE en pacientes con NSCLC en estadios IB o II, ni para el tipo histológico de tumor carcinoma escamoso, ni para los que tienen nivel de expresión PDL-1 < 1, justificar por qué la indicación solicitada incluye estos grupos de pacientes.
3. Allegar datos de calidad de vida

3.4.2.4 OPDIVO® 100 mg/10mL

Expediente : 20091924
Radicado : 20231031346
Fecha : 14/02/2023
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Nivolumab 100 mg/10mL solución inyectable para infusión intravenosa

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (nsccl, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivo (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes.

Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión

de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes.

Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes.

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2).

Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta

inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses).

Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

Opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo

hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal

Opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses).

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides.

Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

Opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses).

Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con

erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Suspender opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides.

Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés) alogénico.

Opdivo con ipilimumab

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones a la infusión

Opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

Opdivo con ipilimumab

En los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del hsct alogénico tras opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron hsct alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a hsct alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se

había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del hsct alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (gvhd) severa o refractaria. Se reportó gvhd aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó gvhd hiperaguda, definida como gvhd ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (vod) hepática en un paciente, quien recibió hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por gvhd y falla multi-orgánica.

Otros casos de vod hepática tras el hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de pd-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de gvhd hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el hsct alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como gvhd hiperaguda, gvhd aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, vod hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la igg4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina g4 (igg4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Una función central de la vía pd-1/pd-l1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones pd-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en período de lactancia

Resumen del riesgo

Se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo.

Hombres y mujeres en edad fértil

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate- 141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más.

No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Indicaciones Del Registro	Indicaciones solicitadas
---------------------------	--------------------------

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino. Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.	OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino. Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable OPDIVO, en combinación con quimioterapia doble con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos).
--	---

Dosificación / grupo etario del Registro	Dosificación / grupo etario solicitadas
De acuerdo a lo actualmente aprobado en el Registro Sanitario de OPDIVO®	Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable Dosis recomendada de OPDIVO: 360 mg cada 3 semanas* con quimioterapia doble con platino el mismo día cada 3 semanas. Duración del tratamiento: En combinación con quimioterapia doble con platino por 3 ciclos. *Infusión intravenosa de 30 minutos en el mismo día.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Uso en poblaciones específicas: <u>Uso geriátrico:</u> De los 179 pacientes aleatorizados para recibir OPDIVO 360 mg en combinación con quimioterapia doble con platino cada 3 semanas por 3 ciclos en el estudio CHECKMATE-816, el 48% tenía 65 años o más, y el 6% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores y menores de 65 años.
--	---

<u>Reacciones Adversas del Registro</u>	<u>Reacciones Adversas solicitadas</u>
De acuerdo a lo actualmente aprobado en Registros Sanitarios de Opdivo	<u>Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable (tumores $\geq$ 4 cm o ganglios positivos):</u> La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino se evaluó en el CHECKMATE-816, un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC resecable [véase Estudios Clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg administrado en combinación con quimioterapia doble con platino administrados cada 3 semanas por 3 ciclos; o quimioterapia doble con platino administrada cada 3 semanas por 3 ciclos. La mediana de edad de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino o quimioterapia doble con platino sola fue de 65 años (rango: 34 – 84); 72% de sexo masculino; 47% blancos, 50% asiáticos y 2% negros/afroamericanos. Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino. Las reacciones adversas serias en >2% incluyeron neumonía y vómitos. No se produjeron reacciones adversas mortales en pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 10% de los pacientes, y el 30% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) que causaron la discontinuación permanente de OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino fueron reacciones anafilácticas (1.7%), lesión renal aguda (1.1%), erupción cutánea (1.1%) y fatiga (1.1%). Las reacciones adversas más comunes ($>20\%$) fueron náuseas, constipación, fatiga, disminución del apetito y erupción cutánea. Las anormalidades de laboratorio de Grado 3 o 4 más comunes ($\geq 2\%$) fueron neutropenia, hiperglucemia, leucopenia, linfopenia, aumento de amilasa, anemia, trombocitopenia e hiponatremia. Las Tablas 13 y 14 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-816. Tabla 13: Reacciones adversas en $>10\%$ de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con OPDIVO y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816
--	--

Reacción adversa	OPDIVO y quimioterapia doble con platino (n=176)		Quimioterapia doble con platino (n=176)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Gastrointestinales				
Náuseas	38	0.6	45	1.1
Constipación	34	0	32	1.1
Vómitos	11	1.1	13	0.6
Generales				
Fatiga ^a	26	2.3	23	1.1
Malestar	15	0.6	14	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	20	1.1	23	2.3
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^b	20	2.3	7	0
Alopecia	11	0	15	0
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^c	13	0	6	0
La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4. ^a Incluye fatiga y astenia. ^b Incluye erupción cutánea, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción máculopapular y erupción prurítica. ^c Incluye neuropatía periférica, disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica motora y neuropatía periférica sensorial. Tabla 14: Valores de laboratorio seleccionados que empeoraron desde la condición basal en >20% de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con OPDIVO y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816				
Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y quimioterapia doble con platino ^a		Quimioterapia doble con platino ^a	

	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hematología				
Anemia	63	3.5	70	6
Neutropenia	58	22	58	27
Leucopenia	53	5	51	11
Linfopenia	38	4.7	31	1.8
Trombocitopenia	24	2.9	22	3.0
Química				
Hiperglucemia	37	6	35	2.9
Hipomagnesemia	25	1.2	29	1.2
Hiponatremia	25	2.4	28	1.8
Aumento de amilasa	23	3.6	13	1.8
Aumento de ALT	23	0	20	1.2
Anemia	63	3.5	70	6
Neutropenia	58	22	58	27
Leucopenia	53	5	51	11
Linfopenia	38	4.7	31	1.8
Trombocitopenia	24	2.9	22	3.0
Química				
Hiperglucemia	37	6	35	2.9
Hipomagnesemia	25	1.2	29	1.2
Hiponatremia	25	2.4	28	1.8
Aumento de amilasa	23	3.6	13	1.8
Aumento de ALT	23	0	20	1.2

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO y quimioterapia doble con platino (rango: 73 a 171 pacientes) y grupo de quimioterapia doble con platino (rango: 68 a 171 pacientes).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231031346 se solicita modificación de indicaciones para incluir la indicación “Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable: en combinación con quimioterapia doble con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos)”, modificación de dosificación / grupo etario, modificación de reacciones adversas, para el producto OPDIVO® 100 mg/10mL, principio activo nivolumab.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como soporte de la indicación propuesta adjunta estudio CHECKMATE-816 (NCT02998528): Tratamiento neoadyuvante de nivolumab más ipilimumab o nivolumab más quimioterapia frente a quimioterapia sola en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio Ib a IIIa resecable con intención curativa. El estudio tuvo un diseño fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico, en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos). Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir nivolumab (360 mg) más quimioterapia doble con platino administrados cada 3 semanas por 3 ciclos, o quimioterapia doble con platino sin nivolumab (cada 3 semanas durante tres ciclos) antes de someterse a una cirugía definitiva. Un tercer grupo de pacientes recibió nivolumab (3 mg por kilogramo de peso corporal cada 2 semanas durante tres ciclos) más ipilimumab (1 mg por kilogramo, solo ciclo 1) este brazo del estudio fue cerrado con base en los resultados del estudio NADIM que demostraron una mayor eficacia en términos de respuesta patológica completa, respuesta patológica mayor en la combinación de quimioterapia más inmunoterapia frente a inmunoterapia sola. La cirugía fue planeada para ocurrir dentro de las 6 semanas posteriores a la finalización del tratamiento neoadyuvante, después de lo cual los pacientes de ambos grupos podían recibir hasta cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante, radioterapia o ambas cosas.

Los principales criterios de inclusión fueron cáncer de pulmón no microcítico en estadio inicial IB-IIIa con tumor ≥ 4 cm operable, capacidad funcional pulmonar capaz de tolerar la cirugía pulmonar propuesta y estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1. Se excluyeron los pacientes con translocaciones ALK conocidas o EGFR, metástasis cerebrales, entre otros trastornos médicos graves. Se estratificaron para estudio según estadio Ib-II vs IIIa, la condición de expresión de PD-L1 menor o mayor del 1% y género masculino o femenino.

De marzo 2017 a noviembre de 2019, se inscribieron 773 pacientes, 505 fueron aleatorizados, 358 se asignaron simultáneamente para recibir nivolumab neoadyuvante más quimioterapia (179 pacientes) o quimioterapia sola (179 pacientes); 176 pacientes de cada grupo recibieron tratamiento. Las características demográficas de los pacientes estuvieron balanceadas en los grupos de tratamiento.

El grupo de pacientes que recibió nivolumab más quimioterapia vs quimioterapia sola, recibió terapia adyuvante 11,9% vs 22,2%, recibió cualquier tratamiento oncológico posterior 21,2% vs 43,6%, recibió tratamiento sistémico posterior 17,3% vs 36,3%, se sometieron a cirugía definitiva 83,2% vs 75,4%.

Como resultados de eficacia se encontró después de un seguimiento mínimo de 21 meses, una mediana de la SLE de 31,6 meses (IC 95%: 30,2 meses a no alcanzado) en el brazo nivolumab+quimioterapia vs 20,8 meses (IC 95%: 14,0 meses a 26,7 meses) brazo quimioterapia sola, (HR: 0,63; IC: 97,38%: 0,43 a 0,91; $p=0,005$). A 1 año, el estimado porcentaje de pacientes que sobreviven sin enfermedad progresión o

recurrencia de la enfermedad fue del 76,1% con nivolumab más quimioterapia vs 63,4% con quimioterapia sola; a los 2 años los valores correspondientes fueron 63,8% y 45,3% respectivamente.

La magnitud del efecto de la SLE fue mayor para el grupo nivo+quimio vs quimio sola en los subgrupos pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$, los estadios IIIA, mujeres, personas asiáticas, carcinoma no escamoso, no fumadores, ≥ 12.3 mutaciones y los que recibieron terapia con carboplatino.

Entre todos los pacientes de la población del análisis primario, independientemente de la resección, el porcentaje de pacientes con una respuesta patológica completa fue del 24,0% (IC 95%: 18,0 a 31,0) con nivolumab más quimioterapia y del 2,2% (IC 95%: 0,6 a 5,6) con quimioterapia sola (odds ratio: 13,94; IC del 99%: 3,49 a 55,75; $P < 0,001$), con resultados que también fueron favorables en los demás subgrupos poblacionales.

La mediana de supervivencia global no se alcanzó ni en el grupo de nivolumab más quimioterapia ni en el grupo de quimioterapia sola (HR de muerte, 0,57; IC: 99,67%, 0,30 a 1,07; $P = 0,008$), el valor P para la supervivencia global no cruzó el límite de la significación estadística (0,0033).

Con respecto a la variable tiempo hasta la muerte o enfermedad metastásica, para el grupo nivo+quimioterapia la mediana no ha sido alcanzada al momento del seguimiento (IC 95%: 36,6- NA) vs 26,71% (IC 95%: 22,42 a NA), con insuficiente número de participantes con eventos.

En seguridad, se encontraron eventos adversos de cualquier causa en el 92,6% de los pacientes del grupo de nivolumab más quimioterapia y en el 97,2% de los del grupo de quimioterapia sola. La incidencia de eventos adversos grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento fue del 33,5% y del 36,9% en el grupo control, siendo los más frecuentes neutropenia (8,5% con nivolumab más quimioterapia y 11,9% con quimioterapia sola) y neutropenia febril (7,4% y 10,8%, respectivamente). No se presentaron datos de calidad de vida.

Analizada la información clínica, la Sala considera que el interesado debe dar respuestas a los siguientes interrogantes:

1. A pesar de que la sobrevida global haya sido un desenlace secundario, explicar cuál es la evidencia científica que permita establecer la correlación entre la supervivencia libre de eventos (SLE) y la sobrevida global.
2. Teniendo en cuenta que los análisis de subgrupos muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas para SLE en pacientes con NSCLC en estadios IB o II, ni para el tipo histológico de tumor carcinoma escamoso,

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ni para los que tienen nivel de expresión PDL-1 < 1, justificar por qué la indicación solicitada incluye estos grupos de pacientes.

3. Allegar datos de calidad de vida

3.4.2.5 ENTYVIO

Expediente : 20085224
Radicado : 20231034473
Fecha : 17/02/2023
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab. Tras la reconstitución, cada ml contiene 60 mg de vedolizumab.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Colitis ulcerativa: vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (tnfa).

Enfermedad de crohn: vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la enfermedad de crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (tnfa).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardiaca) al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: ENTYVIO® debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra ENTYVIO®. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (rri) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada. Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de ENTYVIO® inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos). Si se produce una rri de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la rri leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pre tratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de rri leves a moderadas por administración de ENTYVIO®, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Entyvio® es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con ENTYVIO® no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con ENTYVIO®. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con ENTYVIO®, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local. Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). ENTYVIO® posee un efecto inmunosupresor en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4\beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. Aunque no se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del ENTYVIO®. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con ENTYVIO®. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento. Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits, generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. No se dispone de datos clínicos sobre la administración de ENTYVIO® a pacientes que hayan sido previamente tratados e con natalizumab. Se debe tener precaución al considerar la administración de vedolizumab a estos pacientes. No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ENTYVIO® en dichos pacientes.

Antes de iniciar el tratamiento con ENTYVIO®, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben ENTYVIO® pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. E., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos. En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de ENTYVIO® no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis b en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis b recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS versión 8 (V8) allegado mediante radicado 20231034473
- IPP Versión CCDS versión 8 (V8) allegado mediante radicado 20231034473

Nuevas indicaciones:

Colitis ulcerativa

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticosteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα).

Enfermedad de Crohn

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticosteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα).

Reservoritis (Pouchitis)

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vedolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con reservoritis activa crónica de moderada a grave, que han sido sometidos a proctocolectomía y anastomosis anal de la bolsa ileal por colitis ulcerosa, y han tenido una respuesta inadecuada o pérdida de respuesta al tratamiento antibiótico.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas a partir de entonces. La terapia para pacientes con colitis ulcerativa debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la semana 141 (ver Propiedades Farmacodinámicas, 5.1). Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10. En pacientes que respondan se debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 14. La terapia para pacientes con Enfermedad de Crohn debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la Semana 141 (ver Propiedades Farmacodinámicas, 5.1). Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Corticosteroides

En aquellos pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Repetición del tratamiento

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de reiniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar su administración cada cuatro semanas (ver Propiedades Farmacodinámicas, 5.1). El periodo de interrupción del tratamiento en estudios clínicos tuvo una duración de hasta un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de acontecimientos adversos o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab.

Reservoritis

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La pauta de tratamiento recomendada de vedolizumab intravenoso es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa a las cero, dos y seis semanas y, a partir de entonces, cada ocho semanas.

Debe considerarse la interrupción del tratamiento si no se observan indicios de beneficio terapéutico al cabo de 14 semanas de tratamiento con vedolizumab

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes adultos con reservoritis, vedolizumab se ha coadministrado con antibióticos (ver propiedades farmacodinámicas, 5.1). No se ha estudiado la farmacocinética de vedolizumab en pacientes con reservoritis (ver propiedades farmacocinéticas, 5.2).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231034473 se solicita la aprobación de los siguientes puntos para el producto vedolizumab (ENTYVIO):

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión CCDS versión 8 (V8) allegado mediante radicado 20231034473 IPP Versión CCDS versión 8 (V8) allegado mediante radicado 20231034473**

Como soportes presenta:

A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab in the Treatment of Chronic Pouchitis NCT02790138 (EARNEST)

Ensayo aleatorizado doble ciego de fase 4 para evaluar vedolizumab en pacientes adultos en los que se había desarrollado una pouchitis crónica después de someterse a proctocolectomía restaurativa con anastomosis ileal bolsa-anal (IPAA) para la colitis ulcerosa. Los pacientes fueron asignados (proporción 1:1) a recibir vedolizumab por vía IV a una dosis de 300 mg o placebo el día 1 y en las semanas 2, 6, 14, 22 y 30. Todos los pacientes recibieron ciprofloxacino concomitante de las semanas 1 a 4. El criterio principal de valoración fue la remisión definida por el Índice de Actividad de la Enfermedad de Pouchitis (mPDAI) modificado. Es un sistema de puntuación establecido para la evaluación de la pouchitis basado en los síntomas clínicos, los hallazgos endoscópicos y los resultados histológicos. El PDAI modificado (mPDAI) es un instrumento simplificado que omite el componente de evaluación histológica, pero tiene una sensibilidad y especificidad similares a las del estudio completo. A pesar de que no se dispone de ningún instrumento validado

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

formalmente para la pouchitis, la PDAI y la mPDAI son las medidas más ampliamente aceptadas.

El criterio principal de valoración fue la remisión definida por mPDAI (una puntuación de mPDAI de ≤ 4 y una reducción desde el inicio de ≥ 2 puntos en la puntuación total de mPDAI) en la semana 14. Los criterios de valoración secundarios fueron la remisión definida por mPDAI en la semana 34; PDAI definió la remisión (una puntuación PDAI de ≤ 6 y una reducción desde el inicio de ≥ 3 puntos) en las semanas 14 y 34; tiempo hasta la remisión definida por PDAI; Respuesta definida por mPDAI (descrita en el protocolo como una respuesta parcial definida por mPDAI y definida como una reducción desde el valor basal de ≥ 2 puntos en la en la puntuación total de mPDAI) en las semanas 14 y 34; Los cambios medios desde el inicio en el total de la PDAI se definieron como una puntuación total de SES-CD de ≤ 2) y en la puntuación total de RHI (para la evaluación de la inflamación histológica) en las semanas 14 y 34. Los eventos adversos se informaron a lo largo del ensayo y se codificaron con el uso del Medical Dictionary for Regulatory Activities, versión 23.0

Eficacia: Desenlace primario

En la semana 14, el porcentaje de pacientes que tuvieron remisión definida por mPDAI fue significativamente mayor con vedolizumab que con placebo (31 % [16 de 51 pacientes] vs. 10 % [5 de 51 pacientes], $p = 0,01$), una diferencia de 21 puntos porcentuales (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 5 a 38). Se realizó un análisis post hoc en el que se comparó el subgrupo de pacientes que recibieron antibióticos concomitantes antes de la semana 14 y antes de la semana 34 (además de las 4 semanas iniciales de tratamiento con ciprofloxacino) se comparó con el subgrupo que no recibió antibióticos concomitantes mostró que un alto porcentaje de pacientes en el grupo de vedolizumab tenían remisión definida por MPDAI en las semanas 14 y 34, independientemente de si se usaron antibióticos concomitantes adicionales antes de la semana 14 o la semana 34.

Seguridad

Se notificaron efectos adversos en 47 pacientes (92%) en el grupo de vedolizumab y en 44 pacientes (86%) en el grupo placebo (Tabla 3). Pouchitis se notificó como un evento adverso en más pacientes en el grupo de vedolizumab que en el grupo grupo placebo (47 % [24 de 51 pacientes] vs. 39 % [20 de 51 pacientes]). La incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior también fue mayor entre pacientes que recibieron vedolizumab que entre los que recibieron placebo (10% [5 de 51 pacientes] vs. 2% [1 de 51 pacientes]), al igual que la incidencia de cefalea (20% [10 de 51 pacientes] vs. 6% [3 de 51 pacientes]). Eventos adversos graves se notificaron en 3 de 51 pacientes (6%) en el grupo de vedolizumab y en 4 de 51 pacientes (8%) en el grupo placebo.

La Sala considera que la evidencia presentada

En primer lugar, aunque el PDAI y el mPDAI son medidas establecidas para la evaluación de la reservoritis, estos instrumentos no han sido completamente validados. No obstante, incorporan evaluaciones que son relevantes para el bienestar de los pacientes, la evaluación del proceso inflamatorio y la atención clínica.

En segundo lugar, se informó el uso concomitante de antibióticos después de la semana 4 en un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de vedolizumab que en el grupo de placebo, un hallazgo inesperado. Sin embargo, el uso de antibióticos adicionales no se consideró un fracaso del tratamiento porque los antibióticos son el tratamiento estándar actual para la reservoritis crónica. El análisis de la remisión definida por mPDAI en el que se compararon los pacientes que tomaron antibióticos adicionales durante el ensayo con aquellos que no recibieron antibióticos adicionales sugirió que no hubo diferencias sustanciales entre los dos grupos.

En tercer lugar, aunque el ensayo incluyó una evaluación a 34 semanas, se justifica una evaluación a más largo plazo de la eficacia y seguridad de vedolizumab en pacientes con reservoritis.

Analizada la información, la Sala recomienda requerir al interesado para que:

-Explique la validez de la variable principal de desenlace mPDAI del estudio que soporta la indicación solicitada.

-Justifique la relevancia clínica de la diferencia encontrada en el mPDAI, teniendo en cuenta que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en siete de las ocho evaluaciones de calidad de vida informadas en el estudio.

-Allegar información del estudio con mayor tiempo de seguimiento

3.4.2.6 MEGALOTECT® CP

Expediente : 20051080
Radicado : 20231034768
Fecha : 17/02/2023
Interesado : AMAREY NOVA MEDICAL S.A.

Composición:

Inmunoglobulina humana anticitomegalovirus (CMVIG)

Un mL contiene:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Proteína de plasma humano 50 mg (de la cual por lo menos 96 % es inmunoglobulina G), con un contenido de anticuerpos contra citomegalovirus (CMV) de 100 U *.

* Unidades de la preparación de referencia de Paul-Ehrlich-Institut

Cada vial con 10 ml contiene: 500 mg de proteína de plasma humano (de la cual por lo menos 96 % es inmunoglobulina G), con un contenido de anticuerpos contra CMV de 1,000 U.

Cada vial con 50 ml contiene: 2,500 mg de proteína de plasma humano (de la cual por lo menos 96 % es inmunoglobulina G), con un contenido de anticuerpos contra CMV de 5,000 U.

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1 65 %

IgG2 30 %

IgG3 3 %

IgG4 2 %

El contenido de inmunoglobulina A (IgA) está limitado a $\leq 2,000$ microgramos/mL.
Producido a partir de plasma de donantes humanos.

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora, particularmente en pacientes recipientes de transplante.

Profilaxis y tratamiento de la infección por citomegalovirus en el embarazo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en los casos muy raros de deficiencia de IGA combinada con anticuerpos anti IGA. Embarazo y lactancia la seguridad de esta especialidad farmacéutica durante el embarazo no se ha investigado en ensayos clínicos controlados, y por tanto debería administrarse a mujeres embarazadas y madres lactantes sólo tras una profunda evaluación de la relación beneficios/riesgos.

La prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas no induce a esperar efectos secundarios durante el embarazo, sobre el feto o el neonato. Las inmunoglobulinas pasan a la leche materna y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al neonato.

Precauciones y advertencias:

Ciertos efectos secundarios adversos graves pueden asociarse a la velocidad de infusión. Ya que el aumento de la velocidad de infusión se relaciona con una tendencia al incremento de efectos adversos, los pacientes deben supervisarse durante todo el período de infusión y debe prestarse atención a la aparición de síntomas de reacciones adversas. Reacciones adversas específicas pueden ocurrir con mayor frecuencia en:

- Velocidades de infusión rápidas, - pacientes con deficiencia de inmunoglobulina parcial o completa (hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia) con o sin deficiencia de IGA,
- pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o en casos raros de cambio de preparación de inmunoglobulina, o tras una pausa prolongada del tratamiento. Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Pueden ocurrir en los casos muy raros de deficiencia de IGA combinada con anticuerpos anti IGA.

La administración de inmunoglobulina puede causar en raras ocasiones una disminución de la tensión arterial con reacción anafiláctica (reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato), incluso si el paciente no ha mostrado reacciones de hipersensibilidad en anteriores administraciones de inmunoglobulina. a menudo pueden evitarse posibles complicaciones si se comprueba que:

- los pacientes no sean hipersensibles a la inmunoglobulina,
- el producto se administra lentamente (0,1 ml/kg peso corporal/hora),
- el paciente se supervisa atentamente durante todo el período de la infusión y se presta atención a la aparición de signos de efectos adversos.

En especial, en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, los que han sido tratados hasta entonces con una preparación de inmunoglobulina distinta o tras una prolongada pausa de tratamiento, debe prestarse atención a la aparición de posibles efectos adversos durante toda la primera infusión y durante la primera hora siguiente. El resto de pacientes deben supervisarse durante al menos 20 minutos tras la administración.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que han recibido terapia con inmunoglobulina intravenosa. La mayoría de dichos casos presentaban factores de riesgo reconocidos como anomalías previas de la función renal, diabetes, volumen reducido de la sangre circulante, obesidad, medicaciones renotóxicas concomitantes o edad superior a los 65 años. En todos los pacientes la administración de inmunoglobulina intravenosa requiere:

- una absorción suficiente de fluidos antes de iniciar la infusión con inmunoglobulina
- supervisión de la producción de orina
- supervisión del nivel de creatinina sérica (indicador de la función renal)

- evitar la medicación concomitante con diuréticos del asa (especialmente agentes eméticos) en caso de anomalía de la función renal, debe considerarse la interrupción del tratamiento con inmunoglobulina.

Aunque estos informes de anomalía de la función renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos productos con inmunoglobulina con licencia, los productos que contienen sacarosa como estabilizante parecen desproporcionadamente implicados.

Por tanto, en pacientes de alto riesgo debe considerarse la administración de productos de inmunoglobulina sin sacarosa. Megalotect CP no contiene sacarosa. Además, el producto debe administrarse a la menor velocidad de infusión posible. En caso de efectos secundarios, debe reducirse la velocidad de infusión o interrumpirse la misma. El tratamiento adecuado depende de la naturaleza y la gravedad del efecto secundario.

En caso de shock, deben seguirse las recomendaciones médicas actuales para el tratamiento del shock. Cuando se administran especialidades farmacéuticas fabricadas con sangre humana o plasma, no pueden excluirse totalmente enfermedades causadas por la transmisión de patógenos, incluidos aquellos cuya naturaleza no se conoce en la actualidad. Para reducir el riesgo de transmisión de material infeccioso, deben tomarse las siguientes medidas:

- selección de los donantes según criterios estrictos,
- pruebas de screening de donaciones individuales y pools de plasma para HBSAG y anticuerpos anti VIH y anti cmv,
- screening de pool de plasma para material genómico cmv. Procedimientos de inactivación/eliminación durante el proceso de fabricación, validados con virus modelos.

Dichos procedimientos se consideran eficaces con vih, cmv y vhb. La inactivación/eliminación vírica puede tener un valor limitado con virus sin cubierta como vha o parvovirus B19.

Obsérvese la obligación de documentación según la legislación sobre transfusiones. Conducción de vehículos y uso de maquinaria no se tienen pruebas de que las inmunoglobulinas puedan afectar a la capacidad de conducir o usar maquinaria.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 2 allegado mediante radicado 20231034768

Indicaciones Del Registro	Indicaciones solicitadas
---------------------------	--------------------------

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora, particularmente en pacientes recipientes de trasplante. Profilaxis y tratamiento de la infección por citomegalovirus en el embarazo.	Se administra a pacientes que requieran profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a una terapia inmunosupresora particularmente para los receptores de trasplante. Profilaxis y tratamiento de la infección por Citomegalovirus en el embarazo. El uso concomitante de agentes viroestáticos adecuados debería considerarse para la profilaxis de CMV.
--	---

<u>Contraindicaciones Del Registro</u>	<u>Contraindicaciones solicitadas</u>
Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en los casos muy raros de deficiencia de IGA combinada con anticuerpos anti IGA.	• Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulina humana anticitomegalovirus) o a cualquiera de los excipientes. • Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

<u>Precauciones o advertencias Del Registro</u>	<u>Precauciones o advertencias solicitadas</u>
Ciertos efectos secundarios adversos graves pueden asociarse a la velocidad de infusión. Ya que el aumento de la velocidad de infusión se relaciona con una tendencia al incremento de efectos adversos, los pacientes deben supervisarse durante todo el período de infusión y debe prestarse atención a la aparición de síntomas de reacciones adversas. Reacciones adversas específicas pueden ocurrir con mayor frecuencia en: - velocidades de infusión rápidas, - pacientes con deficiencia de inmunoglobulina parcial o completa (hipogammaglobulinemia o	<u>Rastreabilidad</u> Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse de forma clara. Precauciones de uso Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes: • No sean sensibles a inmunoglobulina humana inyectando inicialmente el producto de forma lenta (0.08 ml/kg/peso corporal/hora),

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

agammaglobulinemia) con o sin deficiencia de IGA, - pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o en casos raros de cambio de preparación de inmunoglobulina, o tras una pausa prolongada del tratamiento. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que han recibido terapia con inmunoglobulina intravenosa. La mayoría de dichos casos presentaban factores de riesgo reconocidos como anomalías previas de la función renal, diabetes, volumen reducido de la sangre circulante, obesidad, medicaciones renotóxicas concomitantes o edad superior a los 65 años. En todos los pacientes la administración de inmunoglobulina intravenosa requiere: - una absorción suficiente de fluidos antes de iniciar la infusión con inmunoglobulina - supervisión de la producción de orina - supervisión del nivel de creatinina sérica (indicador de la función renal) - evitar la medicación concomitante con diuréticos del asa (especialmente agentes eméticos) En caso de anomalía de la función renal, debe considerarse la interrupción del tratamiento con inmunoglobulina. Aunque estos informes de anomalía de la función renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos productos con inmunoglobulina con licencia, los productos que contienen sacarosa como estabilizante parecen desproporcionadamente implicados. Por tanto, en pacientes de alto riesgo debe considerarse la administración de productos de inmunoglobulina sin sacarosa. Megalotect CP no contiene	• Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana, pacientes que cambiaron de un producto de inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración. En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere: • Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg, • Monitoreo de la producción de orina, • Monitoreo de niveles séricos de creatinina, • Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa. <u>Reacción a la infusión</u> Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma
--	---

sacarosa. Además, el producto debe administrarse a la menor velocidad de infusión posible. Cuando se administran especialidades farmacéuticas fabricadas con sangre humana o plasma, no pueden excluirse totalmente enfermedades causadas por la transmisión de patógenos, incluidos aquellos cuya naturaleza no se conoce en la actualidad. Para reducir el riesgo de transmisión de material infeccioso, deben tomarse las siguientes medidas: - selección de los donantes según criterios estrictos, - pruebas de screening de donaciones individuales y pools de plasma para hbsag y anticuerpos anti VIH y anti CMV, - screening de pool de plasma para material genómico cmv. - procedimientos de inactivación/eliminación durante el proceso de fabricación, validados con virus modelos. Dichos procedimientos se consideran eficaces con VIH, cmv y VHB. La inactivación/eliminación vírica puede tener un valor limitado con virus sin cubierta como VHA o parvovirus b19. Obsérvese la obligación de documentación según la legislación sobre transfusiones. Conducción de vehículos y uso de maquinaria No se tienen pruebas de que las inmunoglobulinas puedan afectar a la capacidad de conducir o usar maquinaria. Embarazo y lactancia La seguridad de esta especialidad farmacéutica durante el embarazo no se ha investigado en ensayos clínicos controlados, y por tanto debería administrarse a mujeres embarazadas y madres lactantes sólo tras una profunda	cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión. Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente: • En pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa. • En pacientes con infección no tratada o inflamación crónica subyacente. <u>Hipersensibilidad</u> Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes: - con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti IgA - quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock. <u>Tromboembolia</u> Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo
---	--

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

evaluación de la relación beneficios/riesgos. La prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas no induce a esperar efectos secundarios durante el embarazo, sobre el feto o el neonato. Las inmunoglobulinas pasan a la leche materna y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al neonato.	preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea). En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable. <u>Insuficiencia renal aguda</u> Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años. Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan un riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable. En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Aunque informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de IVIg con licencia que contienen diversos
---	---

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como un estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos de IVIg que no contienen sacarosa. Megalotect CP no contiene sacarosa, glucosa ni maltosa. <u>Síndrome de meningitis aséptica (AMS)</u> Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg. El síndrome usualmente comienza dentro de varias horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl. AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg). Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis. La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de varios días sin secuelas. <u>Anemia hemolítica</u> Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (prueba de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede
--	--

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Quienes reciben IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis (Ver la Sección 4.8). <u>Neutropenia / Leucopenia</u> Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIg. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días. <u>Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)</u> En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, quienes reciben IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos. <u>Interferencia con los ensayos de serología</u> Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente
--	---

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	puede resultar en engañosos resultados positivos en los ensayos de serología. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D, puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo el Ensayo directo de antiglobulina (DAT, prueba de Coombs directo). <u>Agentes transmisibles</u> Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (HAV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el parvovirus B19. Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que
--	--

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus. Población pediátrica: Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.
--	---

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones o advertencias y aprobación de la información del inserto versión 2 allegado mediante radicado 20231034768, para el producto MEGALOTECT® CP, principio activo inmunoglobulina humana anticitomegalovirus (CMVIG), la nueva indicación solicitada es: “Se administra a pacientes que requieran profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a una terapia inmunosupresora particularmente para los receptores de trasplante. Profilaxis y tratamiento de la infección por Citomegalovirus en el embarazo. El uso concomitante de agentes viroestáticos adecuados debería considerarse para la profilaxis de CMV”.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado:

Indicaciones solicitadas

Se administra a pacientes que requieran profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a una terapia inmunosupresora particularmente para los receptores de trasplante.

Profilaxis y tratamiento de la infección por Citomegalovirus en el embarazo.

El uso concomitante de agentes viroestáticos adecuados debería considerarse para la profilaxis de CMV.

Contraindicaciones solicitadas

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulina humana anticítomegalovirus) o a cualquiera de los excipientes.**
- **Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.**

Precauciones o advertencias solicitadas

Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse de forma clara.

Precauciones de uso

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- **No sean sensibles a inmunoglobulina humana inyectando inicialmente el producto de forma lenta (0.08 ml/kg/peso corporal/hora),**
- **Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana, pacientes que cambiaron de un producto de inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.**

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg,
- Monitoreo de la producción de orina,
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina,
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente:

- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.
- En pacientes con infección no tratada o inflamación crónica subyacente.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes:

- con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti IgA
- quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan un riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Aunque informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como un estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos de IVIg que no contienen sacarosa. Megalotect CP no contiene sacarosa, glucosa ni maltosa.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

El síndrome usualmente comienza dentro de varias horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl. AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de varios días sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (prueba de

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Quienes reciben IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis (Ver la Sección 4.8).

Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIg. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, quienes reciben IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con los ensayos de serología

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en los ensayos de serología.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D, puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo el Ensayo directo de antiglobulina (DAT, prueba de Coombs directo).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (HAV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Población pediátrica:

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

La Sala recomienda aprobar la información para prescribir (Resumen de características del producto) del 07/2022 e inserto (Folleto del empaque) del 10/2019.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la siguiente información:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un período de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de Megalotect CP, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de este medicamento para uso en embarazo en humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y por lo tanto debería suministrarse solamente con precaución a mujeres embarazadas y madres lactantes. Los productos de IVIg han mostrado cruzar la placenta, de manera creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas confirmada adicionalmente a partir de datos concernientes a la administración de CMVIG sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche humana. No se anticipa ningún efecto negativo sobre los neonatos / infantes durante la lactancia.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Megalotect CP puede presentar una influencia menor sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Reacciones adversas causadas por inmunoglobulinas humanas normales (en frecuencia decreciente) abarcan (ver Precauciones y Advertencias):

- escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado
- reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con los grupos sanguíneos A, B, y AB, y (de forma rara) anemia hemolítica que requiere transfusión.

(de forma rara) una súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa

- (de forma rara) reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo – frecuencia desconocida)
 - (de forma muy rara) reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda
 - casos de meningitis aséptica reversible
 - casos de incremento en el nivel de creatinina sérica y/u ocurrencia de insuficiencia renal aguda
 - casos de Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)
- En busca de información sobre seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver Precauciones y Advertencias.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC) y nivel de término preferido (PT) de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en el orden de gravedad decreciente.

Reacciones adversas a partir de ensayos clínicos:

En el programa de ensayos clínicos (3 ensayos clínicos, dosis única) efectuados con preparaciones de CMVIG de Biotest que involucran 33 pacientes en total, no se ha identificado ninguna reacción adversa al medicamento en relación con los productos CMVIG de Biotest.

Reacciones adversas a partir de la experiencia post mercadeo (Frecuencias no conocidas - no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clase órgano sistema de MedDRA	Reacciones adversas
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmune	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoidea, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo
Trastornos gastrointestinales	Vómito
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Comezón, eritema, erupción por medicamentos, prurito
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia
Trastornos urinarios y renales	Insuficiencia renal aguda
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Escalofríos, pirexia, fatiga
Investigaciones	Incremento en creatinina sanguínea

Reporte de reacciones adversas sospechadas

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El Reporte de reacciones adversas sospechadas después de la autorización del medicamento es importante. Éste permite monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. A los profesionales del cuidado de la salud se les solicita reportar cualquier sospecha de reacción adversa mediante el sistema nacional de reporte.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, incluyendo pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardíaco (ver Precauciones y Advertencias).

3.4.2.7 OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20108161
Radicado : 20231034971
Fecha : 17/02/2023
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Nivolumab 40mg/4mL solución inyectable para infusión intravenosa

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (nscl, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivo (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes.

Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión

de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes.

Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes.

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2).

Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta

inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses).

Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

Opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo

hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal

Opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses).

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides.

Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

Opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses).

Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con

erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Suspender opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides.

Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés) alogénico.

Opdivo con ipilimumab

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones a la infusión

Opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

Opdivo con ipilimumab

En los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del hsct alogénico tras opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron hsct alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a hsct alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se

había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del hsct alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (gvhd) severa o refractaria. Se reportó gvhd aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó gvhd hiperaguda, definida como gvhd ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (vod) hepática en un paciente, quien recibió hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por gvhd y falla multi-orgánica.

Otros casos de vod hepática tras el hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de pd-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de gvhd hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el hsct alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como gvhd hiperaguda, gvhd aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, vod hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la igg4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina g4 (igg4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Una función central de la vía pd-1/pd-l1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones pd-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en período de lactancia

Resumen del riesgo

Se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo.

Hombres y mujeres en edad fértil

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate- 141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más.

No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Indicaciones Del Registro	Indicaciones solicitadas
---------------------------	--------------------------

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino. Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino. Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) OPDIVO está indicado en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa basada en fluoropirimidina y platino.
--	--

Dosificación / grupo etario del Registro	Dosificación / grupo etario solicitadas
De acuerdo a lo actualmente aprobado en el Registro Sanitario de OPDIVO®	Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) La dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) es de 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 480 mg de nivolumab cada 4 semanas.

	La duración máxima del tratamiento con OPDIVO es hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
--	---

Reacciones Adversas del Registro	Reacciones Adversas solicitadas
De acuerdo a lo actualmente aprobado en Registros Sanitarios de Opdivo	(Adicional a la información actualmente aprobada) <u>Tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):</u> La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el ATTRACTION-3, un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto, multicéntrico, realizado en 209 pacientes con ESCC irresecable avanzado, recurrente o metastásico, que eran refractarios o intolerantes a al menos una quimioterapia con fluoropirimidina y platino [véase Estudios Clínicos (14.11)]. El ensayo excluyó a pacientes que eran refractarios o intolerantes a la terapia con taxanos, que tenían metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, pacientes que tenían enfermedades autoinmunes, que usaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores, que tenían aparente invasión tumoral de órganos adyacentes al tumor esofágico, o tenían stents en el esófago o tracto respiratorio. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=209) o un agente a elección del investigador: docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=65) o paclitaxel 100 mg/m² por vía intravenosa una vez por semana por 6 semanas, seguidas de 1 semana de descanso (n=143). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 2.6 meses (rango: 0 a 29.2 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2.6 meses (rango: 0 a 21.4 meses) en pacientes tratados con docetaxel o paclitaxel. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 26%

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estuvo expuesto por >6 meses y el 10% estuvo expuesto por >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 38% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas serias reportadas en 2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, fístula esofágica, enfermedad pulmonar intersticial y pirexia. Se produjeron las siguientes reacciones adversas mortales en pacientes que recibieron OPDIVO: enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis (1.4%), neumonía (1.0%) shock séptico (0.5%), fístula esofágica (0.5%), hemorragia gastrointestinal (0.5%), embolia pulmonar (0.5%), y muerte súbita (0.5%).

OPDIVO fue discontinuado en el 13% de los pacientes y fue demorado en el 27% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 1 y 2 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ATTRACTION-3.

Tabla 1: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO - ATTRACTION-3

Reacción adversa	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	22	1.9	28	1
Pruritos	12	0	7	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito ^b	21	1.9	35	5
Gastrointestinales				
Diarrea ^c	18	1.9	17	1.4
Constipación	17	0	19	0

Náuseas	11	0	20	0.5
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	17	0	26	1.4
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^e	17	1.0	14	0
Neumonía ^f	13	5	19	9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	16	0	14	0.5
Generales				
Pirexia ^h	16	0.5	19	0.5
Fatiga ⁱ	12	1.4	27	4.8
Sangre y sistema linfático				
Anemia ^j	13	8	30	13
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	11	0	1.4	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye urticaria, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatósico, eczema numular, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema, eritema multiforme, ampollas, exfoliación de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis, dermatitis descrita como acneiforme, ampollosa o por contacto, y erupción dérmica descrita como maculopapular, generalizada o pustular.

^b Incluye hipofagia y aversión a la comida.

^c Incluye colitis.

^d Incluye espondilolistesis, periartrosis, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de cuello, artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de extremidades, artritis, dolor óseo y periartrosis calcárea.

^e Incluye influenza, enfermedad tipo influenza, faringitis, nasofaringitis, traqueítis, y bronquitis e infección de vías respiratorias superiores con bronquitis.

^f Incluye neumonía por aspiración, neumonía bacteriana e infección pulmonar. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de tratamiento con OPDIVO. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de tratamiento con quimioterapia; estas muertes se produjeron con paclitaxel solamente.

^g Incluye tos productiva.

^h Incluye fiebre asociada al tumor.

ⁱ Incluye astenia.

^j Incluye disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

^k Incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.

Tabla 2: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal en $\geq 10\%$ de los pacientes - ATTRACTION-3

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	78	0.5	68	0.5
Hiper glucemia	52	5	62	5
Hiponatremia	42	11	50	12
Aumento de AST	40	6	30	1.0
Aumento de fosfatasa alcalina	33	4.8	24	1.0
Aumento de ALT	31	5	22	1.9
Hipercalcemia	22	6	14	2.9
Hiperpotasemia	22	0.5	31	1.0
Hipoglucemia	14	1.4	14	0.5
Hipopotasemia	11	2.9	13	3.4
Hematología				
Linfopenia	46	19	72	43
Anemia	42	9	71	17
Leucopenia	11	0.5	79	45

^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 durante el estudio: grupo de OPDIVO (209 pacientes) y grupo de docetaxel o paclitaxel (rango: 207 a 208 pacientes).

CONCEPTO: Revisada la información allegada con radicado 20231034971, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, encuentra que el interesado solicita aprobación de nueva indicación para el producto OPDIVO® 40 mg/4 mL, principio activo nivolumab: “OPDIVO® está indicado en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa basada en fluoropirimidina y platino”, igualmente solicita nueva dosificación y reacciones adversas asociadas a la nueva indicación.

Como soporte presenta estudio ATTRACTION-3 – número de estudio ONO-4538-24 (NCT02569242) de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto, de nivolumab versus docetaxel o paclitaxel en pacientes con CCEE de esófago, el cual se realizó en 90 hospitales y centros oncológicos en otros países. Se incluyeron pacientes de 20 años de edad o más con carcinoma esofágico de células escamosas avanzado o recidivante irreseccable (independientemente de la expresión de PD-L1), al menos una lesión medible o no medible según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1, un estado funcional inicial de 0-1 según el Eastern Cooperative Oncology Group, y que eran refractarios o intolerantes a una quimioterapia previa basada en fluoropirimidina y platino y tenían una esperanza de vida de al menos 3 meses. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a nivolumab (240 mg cada 2 semanas) o a la quimioterapia elegida por el investigador

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(paclitaxel 100 mg/m² una vez por semana durante 6 semanas y luego 1 semana de descanso; o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas), todos administrados por vía intravenosa. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad evaluada por el investigador según RECIST versión 1.1 o toxicidad inaceptable. No se ocultó a los pacientes ni a los investigadores la asignación al tratamiento.

Fueron analizados 419 pacientes: 210 a nivolumab y 209 a quimioterapia. En el momento del corte de datos el 12 de noviembre de 2018, la mediana de supervivencia global en el grupo de nivolumab fue de 10.9 meses (IC 95%: 9.2-13.3) frente a 8.38 meses (IC 95%: 7.2-9.86), HR 0.77 (IC 95%: 0.62-0.96); p=0.0189). A los 12 meses, la tasa de SG fue de 46.9 % (IC 95%: 39.9-53.5) vs 34.4 % (IC 95%: 27.8-40.9) respectivamente. A los 18 meses la tasa de SG fue de 30.5% (IC 95%: 24.4-36.9) vs 20.7% (IC 95%: 15.4-26.6).

La mediana de SG en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 < 1% fue de 10,9 meses (IC 95%: 8,38-13,9) para nivolumab vs 9.33 meses para quimioterapia (IC 95%: 7.20-11.99), HR 0.87 (IC 95%: 0.64-1.18) y en pacientes con expresión de al menos 1% de PD-L1 la mediana de SG fue de 10,91 meses para nivolumab (IC 95% 7.98-14.23) vs 8.05 meses para el grupo control (IC 95% 5.85-9.69), HR 0.67 (IC 95%: 0.49-0.91). Los datos de expresión PD-L1 > 5%, <5%, >10% y < 10% presentan HR 0.84, 0.73, 0.78, 0.69 y 0.89 cuyos intervalos de confianza que sobrepasan el 1.0.

La SG para pacientes con cáncer esofágico no recurrente la mediana fue de 10.35 meses (IC 95%: 8.08-14.23) vs 7.36 meses (IC 95%: 5.85-8.54), HR 0.65 (IC 95%: 0.48-0.87). Mientras que en pacientes con cáncer recurrente la mediana fue de 11.50 meses (IC 95%: 9.20-13.73) vs 10.68 meses (IC 95%: 8.38-13.40), HR 0.96 (IC 95%: 0.70-1.32).

La supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar, la mediana para el grupo de nivolumab fue de 1.68 meses (IC 95%: 1.51-2.73) vs 3.35 meses (IC 95% 2.99-4.21) para quimioterapia, HR 1.08 (IC 95% 0.87-1.34). A los 18 meses la tasa fue de 11.9 % (IC 95%: 7.8-16.8) vs 7.2% (IC 95%: 3.8-12.0) respectivamente. A los 18 meses la tasa fue de 9.0 % (IC 95%: 5.5-13.6) vs 4.0% (IC 95%: 1.6-8.2).

Con respecto a los grupos de nivolumab y quimioterapia, la tasa de respuesta objetiva fue del 19.3% (IC 95% 13.7-26.0) vs 21.5% (IC 95%: 15.4-28.8) respectivamente, odds ratio 0.88 (IC 95% 0.51-1.5), p=0.63. La mediana de tiempo de respuesta fue de 2.6 meses para nivolumab vs 1.5 meses para quimioterapia. La mediana de duración de la respuesta 6.9 meses para nivolumab vs 3.9 meses para quimioterapia. La tasa de control de enfermedad fue de 37.5% (IC 95%: 30.2-45.1) para nivolumab vs 62.7% para el grupo control (IC 95%: 54.6-70.2).

El 18% (38 de 209) pacientes del grupo de nivolumab presentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento, en comparación con 63% (131 de 208) pacientes del grupo de quimioterapia. Los acontecimientos adversos de

grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron anemia (cuatro [2%]) en el grupo de nivolumab y disminución del recuento de neutrófilos (59 [28%]) en el grupo de quimioterapia. Cinco muertes se consideraron relacionadas con el tratamiento: dos en el grupo de nivolumab (una por enfermedad pulmonar intersticial y otra por neumonitis) y tres en el grupo de quimioterapia (una por neumonía, otra por absceso medular y otra por enfermedad pulmonar intersticial).

Análisis exploratorios de los desenlaces de calidad de vida evaluada en el 85% de los pacientes hasta la semana 42, sugieren mejor resultado en el grupo que recibió nivolumab.

Con base en el análisis del estudio aportado, la Sala requiere al interesado para que responda los siguientes requerimientos:

1. ¿Cuál es la explicación racional para que el resultado de sobrevida global no guarde una correlación favorable con otros desenlaces como la sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva y tasa de control de enfermedad?
2. A la luz del análisis de subgrupos, explicar ¿cuál sería la utilidad clínica de administrar nivolumab a los pacientes con carcinoma recurrente de esófago de células escamosas de esófago (CCEE)?, dado que en ellos los resultados sugieren que no hay diferencias en sobrevida global en comparación con recibir quimioterapia.
3. Explicar ¿cuál es la relevancia clínica de la diferencia de 2.5 meses encontrada en sobrevida global?

3.4.2.8 OPDIVO® 100 mg/10mL

Expediente : 20091924
Radicado : 20231034997
Fecha : 17/02/2023
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Nivolumab 100 mg/10mL solución inyectable para infusión intravenosa

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (nsccl, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivo (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar opdivo

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes.

Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis

moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes.

Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes.

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anormalidades en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2).

Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses).

Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

Opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día

de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal

Opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo

hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses).

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides.

Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

Opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses).

Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos casos con desenlace

mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Suspender opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar

corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides.

Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés) alogénico.

Opdivo con ipilimumab

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones a la infusión

Opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

Opdivo con ipilimumab

En los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del hsct alogénico tras opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron hsct alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a hsct alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del hsct alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (gvhd) severa o refractaria. Se reportó gvhd aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó gvhd hiperaguda, definida como gvhd ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (vod) hepática en un paciente, quien recibió hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por gvhd y falla multi-orgánica.

Otros casos de vod hepática tras el hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de pd-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de gvhd hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el hsct alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como gvhd hiperaguda, gvhd aguda severa (grado 3 a

4), síndrome febril que requiere esteroides, vod hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la igg4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina g4 (igg4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Una función central de la vía pd-1/pd-l1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que

aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones pd-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en período de lactancia

Resumen del riesgo

Se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo.

Hombres y mujeres en edad fértil

Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate- 141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más.

No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Indicaciones Del Registro	Indicaciones solicitadas
Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones. Melanoma irresecable o metastásico OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. Tratamiento adyuvante del melanoma OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma	Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones. Melanoma irresecable o metastásico OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. Tratamiento adyuvante del melanoma

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

OPDIVO está indicado en pacientes con carcinoma de células escamosas de

	esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa basada en fluoropirimidina y platino.
--	--

Dosificación / grupo etario del Registro	Dosificación / grupo etario solicitadas
De acuerdo a lo actualmente aprobado en el Registro Sanitario de OPDIVO®	Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) La dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) es de 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 480 mg de nivolumab cada 4 semanas. La duración máxima del tratamiento con OPDIVO es hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable

Reacciones Adversas del Registro	Reacciones Adversas solicitadas
De acuerdo a lo actualmente aprobado en Registros Sanitarios de Opdivo	<u>(Adicional a la información actualmente aprobada)</u> <u>Tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):</u> La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el ATTRACTION-3, un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto, multicéntrico, realizado en 209 pacientes con ESCC irresecable avanzado, recurrente o metastásico, que eran refractarios o intolerantes a al menos una quimioterapia con fluoropirimidina y platino [véase Estudios Clínicos (14.11)]. El ensayo excluyó a pacientes que eran refractarios o intolerantes a la terapia con taxanos, que tenían metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, pacientes que tenían enfermedades autoinmunes, que usaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores, que tenían aparente invasión tumoral de órganos adyacentes al

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	tumor esofágico, o tenían stents en el esófago o tracto respiratorio. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=209) o un agente a elección del investigador: docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=65) o paclitaxel 100 mg/m² por vía intravenosa una vez por semana por 6 semanas, seguidas de 1 semana de descanso (n=143). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 2.6 meses (rango: 0 a 29.2 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2.6 meses (rango: 0 a 21.4 meses) en pacientes tratados con docetaxel o paclitaxel. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 26% estuvo expuesto por >6 meses y el 10% estuvo expuesto por >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 38% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas serias reportadas en 2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, fístula esofágica, enfermedad pulmonar intersticial y pirexia. Se produjeron las siguientes reacciones adversas mortales en pacientes que recibieron OPDIVO: enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis (1.4%), neumonía (1.0%) shock séptico (0.5%), fístula esofágica (0.5%), hemorragia gastrointestinal (0.5%), embolia pulmonar (0.5%), y muerte súbita (0.5%). OPDIVO fue discontinuado en el 13% de los pacientes y fue demorado en el 27% de los pacientes por una reacción adversa. Las Tablas 1 y 2 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ATTRACTION-3. Tabla 1: Reacciones adversas ocurridas en ≥10% de los pacientes que recibieron OPDIVO - ATTRACTION-3
--	---

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción adversa	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	22	1.9	28	1
Pruritos	12	0	7	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito ^b	21	1.9	35	5
Gastrointestinales				
Diarrea ^c	18	1.9	17	1.4
Constipación	17	0	19	0
Náuseas	11	0	20	0.5
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	17	0	26	1.4
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^e	17	1.0	14	0
Neumonía ^f	13	5	19	9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	16	0	14	0.5
Generales				
Pirexia ^h	16	0.5	19	0.5
Fatiga ⁱ	12	1.4	27	4.8
Sangre y sistema linfático				
Anemia ^j	13	8	30	13
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	11	0	1.4	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye urticaria, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatósico, eczema numular, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema, eritema multiforme, ampollas, exfoliación de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis, dermatitis descrita como acneiforme, ampollosa o por contacto, y erupción dérmica descrita como maculopapular, generalizada o pustular.

^b Incluye hipofagia y aversión a la comida.

^c Incluye colitis.

^d Incluye espondilolistesis, periartrosis, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de cuello, artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de extremidades, artritis, dolor óseo y periartrosis calcárea.

^e Incluye influenza, enfermedad tipo influenza, faringitis, nasofaringitis, traqueítis, y bronquitis e infección de vías respiratorias superiores con bronquitis.

^f Incluye neumonía por aspiración, neumonía bacteriana e infección pulmonar. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de tratamiento con OPDIVO. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento con quimioterapia; estas muertes se produjeron con paclitaxel solamente. ^g Incluye tos productiva. ^h Incluye fiebre asociada al tumor. ⁱ Incluye astenia. ^j Incluye disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro. ^k Incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.				
Tabla 2: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal en $\geq 10\%$ de los pacientes - ATTRACTION-3				
Anormalidad de laboratorio	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	78	0.5	68	0.5
Hiper glucemia	52	5	62	5
Hiponatremia	42	11	50	12
Aumento de AST	40	6	30	1.0
Aumento de fosfatasa alcalina	33	4.8	24	1.0
Aumento de ALT	31	5	22	1.9
Hipercalcemia	22	6	14	2.9
Hiperpotasemia	22	0.5	31	1.0
Hipoglucemia	14	1.4	14	0.5
Hipopotasemia	11	2.9	13	3.4
Hematología				
Linfopenia	46	19	72	43
Anemia	42	9	71	17
Leucopenia	11	0.5	79	45

^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 durante el estudio: grupo de OPDIVO (209 pacientes) y grupo de docetaxel o paclitaxel (rango: 207 a 208 pacientes).

CONCEPTO: Revisada la información allegada con radicado 20231034997, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, encuentra que el interesado solicita aprobación de nueva indicación para el producto OPDIVO® 100 mg/10mL, principio activo nivolumab: “OPDIVO® está indicado en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa basada en fluoropirimidina y platino”, igualmente solicita nueva dosificación y reacciones adversas asociadas a la nueva indicación.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como soporte presenta estudio ATTRACTION-3 – número de estudio ONO-4538-24 (NCT02569242) de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto, de nivolumab versus docetaxel o paclitaxel en pacientes con CCEE de esófago, el cual se realizó en 90 hospitales y centros oncológicos en otros países. Se incluyeron pacientes de 20 años de edad o más con carcinoma esofágico de células escamosas avanzado o recidivante irresecable (independientemente de la expresión de PD-L1), al menos una lesión medible o no medible según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1, un estado funcional inicial de 0-1 según el Eastern Cooperative Oncology Group, y que eran refractarios o intolerantes a una quimioterapia previa basada en fluoropirimidina y platino y tenían una esperanza de vida de al menos 3 meses. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a nivolumab (240 mg cada 2 semanas) o a la quimioterapia elegida por el investigador (paclitaxel 100 mg/m² una vez por semana durante 6 semanas y luego 1 semana de descanso; o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas), todos administrados por vía intravenosa. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad evaluada por el investigador según RECIST versión 1.1 o toxicidad inaceptable. No se ocultó a los pacientes ni a los investigadores la asignación al tratamiento.

Fueron analizados 419 pacientes: 210 a nivolumab y 209 a quimioterapia. En el momento del corte de datos el 12 de noviembre de 2018, la mediana de supervivencia global en el grupo de nivolumab fue de 10.9 meses (IC 95%: 9.2-13.3) frente a 8.38 meses (IC 95%: 7.2-9.86), HR 0.77 (IC 95%: 0.62-0.96); p=0.0189). A los 12 meses, la tasa de SG fue de 46.9 % (IC 95%: 39.9-53.5) vs 34.4 % (IC 95%: 27.8-40.9) respectivamente. A los 18 meses la tasa de SG fue de 30.5% (IC 95%: 24.4-36.9) vs 20.7% (IC 95%: 15.4-26.6).

La mediana de SG en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 < 1% fue de 10,9 meses (IC 95%: 8,38-13,9) para nivolumab vs 9.33 meses para quimioterapia (IC 95%: 7.20-11.99), HR 0.87 (IC 95%: 0.64-1.18) y en pacientes con expresión de al menos 1% de PD-L1 la mediana de SG fue de 10,91 meses para nivolumab (IC 95% 7.98-14.23) vs 8.05 meses para el grupo control (IC 95% 5.85-9.69), HR 0.67 (IC 95%: 0.49-0.91). Los datos de expresión PD-L1 > 5%, <5%, >10% y < 10% presentan HR 0.84, 0.73, 0.78, 0.69 y 0.89 cuyos intervalos de confianza que sobrepasan el 1.0.

La SG para pacientes con cáncer esofágico no recurrente la mediana fue de 10.35 meses (IC 95%: 8.08-14.23) vs 7.36 meses (IC 95%: 5.85-8.54), HR 0.65 (IC 95%: 0.48-0.87). Mientras que en pacientes con cáncer recurrente la mediana fue de 11.50 meses (IC 95%: 9.20-13.73) vs 10.68 meses (IC 95%: 8.38-13.40), HR 0.96 (IC 95%: 0.70-1.32).

La supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar, la mediana para el grupo de nivolumab fue de 1.68 meses (IC 95%: 1.51-2.73) vs 3.35 meses (IC 95% 2.99-4.21) para quimioterapia, HR 1.08 (IC 95% 0.87-1.34). A los 18 meses la tasa fue de 11.9 % (IC 95%: 7.8-16.8) vs 7.2% (IC 95%: 3.8-12.0) respectivamente. A los 18 meses la tasa fue de 9.0 % (IC 95%: 5.5-13.6) vs 4.0% (IC 95%: 1.6-8.2).

Con respecto a los grupos de nivolumab y quimioterapia, la tasa de respuesta objetiva fue del 19.3% (IC 95% 13.7-26.0) vs 21.5% (IC 95%: 15.4-28.8) respectivamente, odds ratio 0.88 (IC 95% 0.51-1.5), $p=0.63$. La mediana de tiempo de respuesta fue de 2.6 meses para nivolumab vs 1.5 meses para quimioterapia. La mediana de duración de la respuesta 6.9 meses para nivolumab vs 3.9 meses para quimioterapia. La tasa de control de enfermedad fue de 37.5% (IC 95%: 30.2-45.1) para nivolumab vs 62.7% para el grupo control (IC 95%: 54.6-70.2).

El 18% (38 de 209) pacientes del grupo de nivolumab presentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento, en comparación con 63% (131 de 208) pacientes del grupo de quimioterapia. Los acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron anemia (cuatro [2%]) en el grupo de nivolumab y disminución del recuento de neutrófilos (59 [28%]) en el grupo de quimioterapia. Cinco muertes se consideraron relacionadas con el tratamiento: dos en el grupo de nivolumab (una por enfermedad pulmonar intersticial y otra por neumonitis) y tres en el grupo de quimioterapia (una por neumonía, otra por absceso medular y otra por enfermedad pulmonar intersticial).

Análisis exploratorios de los desenlaces de calidad de vida evaluada en el 85% de los pacientes hasta la semana 42, sugieren mejor resultado en el grupo que recibió nivolumab.

Con base en el análisis del estudio aportado, la Sala requiere al interesado para que responda los siguientes requerimientos:

1. ¿Cuál es la explicación racional para que el resultado de sobrevida global no guarde una correlación favorable con otros desenlaces como la sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva y tasa de control de enfermedad?
2. A la luz del análisis de subgrupos, explicar ¿cuál sería la utilidad clínica de administrar nivolumab a los pacientes con carcinoma recurrente de esófago de células escamosas de esófago (CCEE)?, dado que en ellos los resultados sugieren que no hay diferencias en sobrevida global en comparación con recibir quimioterapia.
3. Explicar ¿cuál es la relevancia clínica de la diferencia de 2.5 meses encontrada en sobrevida global?

3.4.2.9 DARZALEX SC 120 mg/mL

Expediente : 20202939
Radicado : 20231002186

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 5/01/2023
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

Vial de 15 mL: Cada vial de dosis única contiene 1800 mg de daratumumab (120 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

- 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.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 20 ABRIL 2022 allegado mediante radicado 20231002186
- IPP Versión CCDS 20 ABRIL 2022 allegado mediante radicado 20231002186

Indicaciones Del Registro	Indicaciones solicitadas
INFORMACIÓN CLÍNICA	INFORMACIÓN CLÍNICA

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.	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, o carfilzomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo. • En combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento previo, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.
--	---

<u>Dosificación / grupo etario Del Registro</u>	<u>Dosificación / grupo etario solicitadas</u>
Dosificación y administración 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	Dosificación y administración 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 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)

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, pomalidomida, carfilzomib) 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 o pomalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Terapia de combinación con carfilzomib 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

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 55

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	Cada cuatro semanas

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 cíclicos 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.		
Consolidation 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

enfermedad ^b	
-------------------------	--

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho 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.		
Consolidation Consolidación	Semana 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

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 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 4: 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.

^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 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 4: 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)

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:

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

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 (ver sección Estudios clínicos). 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 RRI's 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	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 (ver sección Estudios clínicos). 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 RRI's 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
--	---

(por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la inyección de DARZALEX® SC, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales después de la inyección (ver sección Estudios clínicos). Si el paciente no experimenta RRI's 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 RRI's 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 (ver sección Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).	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 (ver sección Estudios clínicos). Si el paciente no experimenta RRI's 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 RRI's 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)
---	---

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 (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

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 (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

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

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).

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 (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

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 (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

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.

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.

- 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.

• 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.	• 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.
--	---

Precauciones o advertencias Del Registro	Precauciones o advertencias solicitadas
Advertencias y precauciones 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 10% (66/683) 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.	Advertencias y precauciones 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 9% (77/898) 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 0.07-83 horas). La mayoría de las RRIs ocurrieron el día del tratamiento. Han ocurrido RRIs tardías en el 1% de los pacientes.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 e hipotensión. Han ocurrido reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia (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. (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

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).

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® SCse 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

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® SCse 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.

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.

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.

Reacciones adversas Del Registro	Reacciones adversas solicitadas
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	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

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 490 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 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).

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 705 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, 149 pacientes de un estudio controlado con activo, de fase 3 (Estudio MMY3013) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd), 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) o carfilzomib y dexametasona (D-Kd, n=66).

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

La Tabla 5 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 5: Reacciones adversas (≥ 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 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 6.

Tabla 6: 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.

adversa grave que ocurrió en ≥ 5% de los pacientes (6% IV frente a 6% SC).

La Tabla 5 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 5: Reacciones adversas (≥ 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 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 6.

Tabla 6: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3012

Terapias combinadas en mieloma múltiple

Tratamientos combinados: D-VMP, D-Rd, D-VRd

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 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 7 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC en el Estudio MMY2040.

Tabla 7: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY2040

	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

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**, en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que son aptos para trasplante **y en combinación con carfilzomib y dexametasona (D-Kd) en pacientes con MM en recaída o refractario**. 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; **8.3 meses (0 a 17 meses) para D-Kd**.

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; **3% D-Kd**); pirexia (6% D-VMP; 5% D-Rd; 6% D-VRd; **3% D-Kd**), influenza (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd; **2% D-Kd**) y diarrea (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd; **0% D-Kd**).

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
Hiperlipidemia	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	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 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.

^c Bronquitis, Bronquitis viral

^d Infección pulmonar, neumonía por Pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía bacteriana

^e Tos, tos productiva

^f Disnea, disnea de esfuerzo

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 8.

Tabla 8: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY2040

La Tabla 7 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC en el Estudio MMY2040.

Tabla 7: Reacciones adversas (≥ 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)		D-Kd (N=66)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales								
Estreñimiento	37	0	26	2	39	0	9	0
Náuseas	36	0	12	0	18	1	21	0
Diarrea	33	3	45	5	24	1	29	0
Vómitos	21	0	11	0	12	1	15	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración								
Pirexia	34	0	23	2	36	1	21	2
Astenia	24	3	29	3	15	0	21	0
Fatiga	13	0	25	2	28	4	20	2
Edema periférico ^a	13	1	18	3	19	0	20	0
Eritema en el lugar de la inyección	7	0	0	0	13	0	6	0
Escalofríos	4	0	5	0	12	0	3	0
Infecciones e infestaciones								
Infección del tracto respiratorio superior ^b	39	0	43	3	13	0	52	0
Bronquitis ^c	16	0	14	2	3	0	12	2
Neumonía ^d	13	7	20	14	6	3	6	3
Infección del tracto urinario	9	1	11	0	1	1	3	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición								
Disminución del apetito	15	1	6	0	3	0	6	0
Hipocalcemia	7	1	11	0	7	0	6	0
Hiperlipidemia	1	1	12	9	1	1	9	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Dolor de espalda	21	3	14	0	10	0	17	2
Dolor de pecho musculoesquelético	12	0	6	0	3	0	11	0
Espasmos musculares	3	0	31	2	6	0	9	0
Trastornos del sistema nervioso								
Neuropatía sensorial periférica	34	1	17	2	42	3	11	0
Mareo	10	0	9	0	9	0	5	0
Dolor de cabeza	9	0	6	0	10	0	23	0
Trastornos psiquiátricos								
Insomnio	22	3	17	5	18	0	33	6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^e	24	0	14	0	7	0	24	0
Disnea ^f	4	0	22	3	16	1	23	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Erupción	13	0	9	0	13	0	8	0
Prurito	12	0	3	0	6	1	6	0
Trastornos vasculares								
Hipertensión ^g	13	6	2	2	1	1	32	21

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; D-Kd= Daratumumab SC-carfilzomib-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

	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.

Reacciones adversas identificadas en otros estudios clínicos

Síncope

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, melfalán 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 9 reflejan la exposición a daratumumab IV durante una mediana de duración del tratamiento de la siguiente manera:

1. 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).

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 8.

Tabla 8: 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)			D-Kd (N=66)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	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	47	6	0
Trombocitopenia	93	28	13	86	8	2	75	10	4	88	11	8
Leucopenia	96	37	15	94	25	9	84	22	3	88	18	0
Neutropenia	88	33	16	89	37	15	67	27	4	66	12	3
Linfopenia	93	58	25	82	46	12	90	40	12	83	29	21

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; D-Kd= Daratumumab SC-carfilzomib-dexametasona; Daratumumab SC=Daratumumab subcutáneo.

Tratamiento combinado: D-Pd

MMY3013 fue un estudio aleatorizado, abierto, control con activo, de fase 3 que comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona (D-Pd) con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona (Pd) en pacientes mieloma múltiple en recaída o refractario que recibió por lo menos 1 tratamiento previo con lenalidomida y un inhibidor de proteasoma (PI, por sus siglas en inglés). La mediana de la duración del tratamiento fue 11.5 meses (0.13 a 36.17 meses) para D-Pd y 6.6 meses (0.03 a 27.33 meses) para Pd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, infección de las vías respiratorias superiores, astenia, diarrea y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor al 2 % en el grupo D-Pd en comparación con el grupo Pd fueron neumonía (D-Pd 26 % frente a Pd 17 %), neutropenia (D-Pd 5 % frente a Pd 3 %), trombocitopenia (D-Pd: 3% frente a Pd: 1%) y síncope (D-Pd: 2% frente a Pd: 0%).

A continuación, en la Tabla 9 se resumen las reacciones adversas en el Estudio MMY3013:

2. 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.

3. 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).

4. 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 9 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 9: 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.

Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo D-Pd en el Estudio MMY3013

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Astenia	22	5	1	16	1	0
Pirexia	19	0	0	14	0	0
Edema periférico ^a	15	0	0	9	0	0
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ^b	38	17	5	27	13	2
Infección del tracto respiratorio superior ^c	36	1	0	22	2	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	22	5	0	14	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	13	0	0	8	0	0

Clave: D-Pd: Daratumumab-pomalidomida-dexametasona, Pd= Pomalidomida-dexametasona

^a Edema periférico incluye edema, edema periférico y e hinchazón periférica.

^b Neumonía incluye neumonía atípica, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana y neumonía respiratoria sincitial viral.

^c Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección por el virus respiratorio sincitial, infecciones del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Tos incluye tos y tos productiva

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 10.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3013

	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	51	15	0	57	15	0
Linfopenia	92	44	15	78	29	3
Neutropenia	96	36	48	83	43	20
Trombocitopenia	75	9	10	59	14	5
Leucopenia	95	42	22	81	35	4

Clave: D-Pd: Daratumumab-pomalidomida-dexametasona, Pd= Pomalidomida-dexametasona

Experiencia con terapias combinadas de daratumumab intravenoso

Se ha establecido la seguridad de daratumumab intravenoso (IV) (16 mg / kg) en 1910 pacientes con

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
Hiperlipcemia	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
Resfrio	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
Pirrexia	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 25raqueítis, 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 estafilocócica, amigdalitis, 25raqueítis, infección del tracto respiratorio superior, infección

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, melfalán 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 11 reflejan la exposición a daratumumab IV durante una mediana de duración del tratamiento de la siguiente manera:

1. 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).
2. 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.
3. 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).
4. 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 11 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:

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.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas reflejan la exposición a daratumumab IV, pomalidomida y dexametasona (D-Pd) durante una mediana de tratamiento de 6 meses (rango: 0.03 a 16.9 meses) en el estudio MMY1001. Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) fueron reacciones relacionadas a la infusión, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, edema periférico, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, dolor de cabeza, tos y disnea. Las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante los estudios del tratamiento combinado de daratumumab IV se describen en la Tabla 10.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (cualquier grado) en los estudios de daratumumab IV

	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004		MMY1001
	D-Rd	Rd	D-VMP	VMP	D-VTd	VTd	D-Rd	Rd	D-Vd	Vd	D-Pd
	N=364	N=365	N=346	N=354	N=536	N=538	N=283	N=281	N=243	N=237	N=103
Anemia	47	57	47	50	36	35	52	57	48	56	57
Trombocitopenia	67	58	88	88	81	58	73	67	90	85	75
Neutropenia	91	77	86	87	63	41	92	87	58	40	95
Linfopenia	84	75	85	83	95	91	95	87	89	81	94
Leucopenia	90	82	94	94	82	57	92	81	72	48	96

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd=Bortezomib-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona.

Reacciones relacionadas a la infusión

En los estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones

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 11: 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	Rd	D-VMP	VMP	D-VTd	VTd	D-Rd	Rd	D-Vd	Vd
	N=364	N=365	N=346	N=354	N=536	N=538	N=283	N=281	N=243	N=237
Reacciones adversas	41	0	28	0	35	0	48	0	45	0
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	29	21	15	8	20	13	14	13	12	6
Neumonía ^b	26	14	16	6	11	7	19	15	16	14
Infección del tracto respiratorio superior ^c	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	22	15	12	13	7	7	11	10	9	5
Disminución del apetito	14	8	6	4	1	2	9	7	9	8
Hiperglicemia	14	9	6	5	1	2	6	4	4	5
Hipocalcemia	19	11	7	4	8	8	13	7	10	6
Dolor de cabeza	16	8	5	5	22	20	5	4	5	6
Parestesia	24	15	28	34	59	63	8	7	47	38
Neuropatía sensorial periférica	13	7	10	3	10	5	8	2	9	3
Hipertensión ^d	30	18	16	8	17	9	30	15	27	14
Tos ^e	32	20	13	5	19	16	21	12	21	11
Disnea ^f	1	0	2	<1	0	<1	2	1	0	1
Edema pulmonar ^g	41	36	18	18	51	49	29	25	20	16
Estreñimiento	57	46	24	25	19	17	43	25	32	22
Diarrea	32	23	21	21	30	24	24	14	14	11
Náuseas	17	12	17	16	16	10	17	5	11	4
Vómitos	34	26	14	12	11	10	18	17	14	10
Dolor de espalda	29	22	2	3	5	7	26	19	8	2
Espasmos musculares	32	25	12	12	32	29	16	13	9	16
Astenia	13	2	8	2	9	4	6	3	5	1
Resfrío	40	28	14	14	13	16	35	28	21	24
Fatiga	41	33	21	14	32	29	18	16	22	13
Edema periférico ^h	23	18	23	21	26	21	20	11	16	11
Pirexia										
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración										
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos										
Trastornos gastrointestinales										
Trastornos musculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo										
Trastornos vasculares										

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona;

relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 9.1% con la primera inyección de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg, semana 1), 0.4% con la inyección de la semana 2 y 1.0% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRI de grado 3 en el 1.4% de los pacientes. Ningún paciente tuvo RRI de Grado 4.

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.

Reacciones en el lugar de la inyección (ISRs, por sus siglas en inglés)

En estudios clínicos (N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 8.9%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. Las ISRs más comunes ($\geq 1\%$) fueron eritema, dolor, moretones, erupción, hemorragia, prurito.

Infecciones

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron monoterapia con daratumumab, la incidencia de las infecciones fue similar entre la formulación SC de DARZALEX® SC (52.9%) frente a 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 severa (Grado 3 o 4) más frecuente reportada en los estudios.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada de daratumumab IV, se reportaron infecciones de:

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 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.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas reflejan la exposición a daratumumab IV, pomalidomida y dexametasona (D-Pd) durante una mediana de tratamiento de 6 meses (rango: 0.03 a 16.9 meses) en el estudio MMY1001. Las reacciones adversas más frecuentes ($>10\%$) fueron reacciones relacionadas a la infusión, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, edema periférico, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, dolor de cabeza, tos y disnea. Las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante los estudios del tratamiento

- Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

o Estudios de pacientes en recaída/refractarios:
DVd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 27%, 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

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En estudios con controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada con daratumumab intravenoso, las

- Infecciones fatales (Grado 5) se reportan como sigue:

• 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

• Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; D-Rd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 11.

Tabla 11: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos

combinado de daratumumab IV se describen en la Tabla 12.

Tabla 12: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (cualquier grado) en los estudios de daratumumab IV

	MMY3006		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004		MMY1001	
	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	D-Pd N=103	Pd N=103
Anemia	47	57	47	50	36	35	52	57	48	56	57	57
Trombocitopenia	67	58	88	88	81	58	73	67	90	85	75	75
Neutropenia	91	77	86	87	63	41	92	87	58	40	95	95
Linfopenia	84	75	85	83	95	91	95	87	89	81	94	94
Leucopenia	90	82	94	94	82	57	92	81	72	48	96	96

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd=Bortezomib-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona.

Reacciones relacionadas a la infusión

En los estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=898) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 8.2% con la primera inyección de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg, semana 1), 0.4% con la inyección de la semana 2 y 1.1% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRI de grado 3 en el 1% de los pacientes. Ningún paciente tuvo RRI de Grado 4.

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=898) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 7.7%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. La ISR más comunes (>1%) fue eritema.

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%)

^a Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

^b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa.

Otras poblaciones especiales

Ancianos

De los 3400 pacientes que recibieron daratumumab (n=683 SC; n=2 717 IV) a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a menos de 75 años y el 16% 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=1827), 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.

Datos posteriores a la comercialización

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

Adicionalmente a lo descrito anteriormente, las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 12. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
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 12, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

Tabla 12: Reacciones adversas posteriores a la comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos
Reacción adversa	
Trastornos del sistema inmune	Raro
Reacción anafiláctica	

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-Pd: 28%, Pd: 23%;
- Infecciones de Grado 5 (Fatal): D-Pd: 5%, Pd: 3 %

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 13.

Tabla 13: 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

° Hipogammaglobulinemia, inmunoglobulina G disminuida en sangre, inmunoglobulinas disminuidas.

Otras poblaciones especiales

Ancianos

De los **3615** pacientes que recibieron daratumumab (n=**898** SC; n=2 717 IV) a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a menos de 75 años y el 16% 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.

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 **14**. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
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 14, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

Tabla 14: 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 infestaciones COVID-19	Poco común

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.3.

3.4.2.10 ENTEROGERMINA PLUS

Expediente : 20078798
Radicado : 20201158197 / 20211134479 / 20221098000
Fecha : 26/05/2022
Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIS S.A.

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 4000 millones de unidades de Esporas de Bacillus clausii

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias este medicamento es para uso por vía oral únicamente. No se debe inyectar ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de Enterogermina®, se debe a agregados de esporas de bacillus clausii, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar. Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis. Ha habido informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman bacillus clausii quienes a su vez están inmunocomprometidos o están hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Enterogermina® debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas.

Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico. Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto. Mantener fuera del alcance de los niños.

Embarazo se dispone de datos limitados sobre el uso de probióticos, incluido enterogermina, en mujeres embarazadas. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de enterogermina es seguro o no durante el embarazo.

Enterogermina se debe usar durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el feto.

Lactancia se dispone de datos limitados sobre la presencia de enterogermina en la leche materna, la producción de leche, o los efectos en el lactante amamantado. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de enterogermina es seguro o no durante la lactancia.

Enterogermina se debe usar durante la lactancia únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el niño amamantado.

Reacciones adversas: trastornos en la piel y tejidos subcutáneos durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema. Infecciones e infestaciones: frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Recurso de Reposición contra resolución No. 2022009811 de 3 de mayo de 2022 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.4.2.10, con el fin de se revoque el artículo primero de la Resolución 2022009811 DE 3 de mayo de 2022 que negó la adición de indicación por lo cual se solicita sea aprobada la indicación solicitada “Coadyuvante en el manejo de la diarrea”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221098000 se solicita Recurso de Reposición contra resolución No. 2022009811 de 3 de mayo de 2022 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.4.2.10, con el fin de se revoque el artículo primero de la Resolución 2022009811 DE 3 de mayo de 2022 que negó la adición de indicación por lo cual se solicita sea aprobada la indicación solicitada “Coadyuvante en el manejo de la diarrea”. para el principio activo 4000 millones de unidades de Esporas de Bacillus clausii en presentación ENTEROGERMINA PLUS suspensión.

La Sala considera que los argumentos del interesado siguen sin desvirtuar lo conceptuado por la misma, ya que los estudios presentados tienen limitaciones metodológicas con reducido tamaño de muestra y desenlaces de discutible relevancia clínica para la indicación propuesta, por lo cual la Sala recomienda ratificar la negación conceptuada en el Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.10.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 ONCASPAR ®3750 UI

Expediente : 20105447
Radicado : 20231009445
Fecha : 20/01/2023
Interesado : LES LABORATORIES SERVIER

Composición:

Un ml de solución contiene 750 unidades (U)** de pegaspargasa.* Un vial de 5 ml de solución contiene 3.750 unidades.

* El principio activo es un conjugado covalente de L-asparaginasa derivada de Escherichia coli con monometoxipolietilenglicol

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

** Una unidad se define como la cantidad de enzima necesaria para liberar 1 μmol de amoníaco por minuto a pH 7,3 y 37 °C de temperatura

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Oncaspar® es una enzima específica de la asparagina indicada como componente de un régimen de poliquimioterapia en:

- Tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con hipersensibilidad conocida a la forma nativa de l-asparaginasa (tratamiento de segunda línea)

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones

- antecedente de reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, al oncaspar® o a cualquiera de los excipientes.
- antecedente de trombosis grave con la terapia previa con l-asparaguina.
- antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con la terapia previa con asparaguina].
- antecedente de eventos hemorrágicos graves con la terapia previa con l-asparaginasa.
- insuficiencia hepática grave].

Nuevas advertencias y precauciones

Reacciones graves de hipersensibilidad y anafilaxia

La anafilaxia y las reacciones graves de hipersensibilidad pueden presentarse en pacientes que reciben oncaspar®. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad serias es mayor en pacientes que tienen hipersensibilidad conocida formulaciones de l-asparaginasa derivadas de la e. Coli. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de los ojos, eritema, disminución de la presión arterial, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Los pacientes deben ser observados durante 1 hora después de la administración del oncaspar® en un escenario que cuente con equipo de reanimación y otros agentes necesarios para el tratamiento de la anafilaxia (por ejemplo, epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos, antihistamínicos). El oncaspar® deberá ser suspendido en pacientes que presentan reacciones graves de hipersensibilidad.

Trombosis

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pueden presentarse eventos trombóticos serios, incluida la trombosis del seno sagital, en pacientes que reciben oncaspar®. El oncaspar® deberá ser suspendido en pacientes que presentan eventos trombóticos serios.

En presencia de corticosteroides, la osteonecrosis (necrosis avascular) es una posible complicación de la hipercoagulabilidad observada en niños >10 años de edad, con una mayor incidencia observada en las niñas.

Pancreatitis

La pancreatitis puede presentarse en pacientes que reciben oncaspar®. Se ha informado de casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlaces mortales.

Existe un mayor riesgo de pancreatitis en pacientes >10 años de edad que reciben dosis superiores a la recomendada, y en presencia de otros componentes de la terapia estructural (como agentes de antraciclina, citarabina y ciclofosfamida).

Los pacientes deben recibir información acerca de los signos y síntomas de la pancreatitis, la cual, si se deja sin tratamiento, puede ser mortal. Se deberán monitorear los niveles de amilasa sérica y/o lipasa para identificar los primeros signos de la inflamación del páncreas. Se deberá suspender el oncaspar® en pacientes con sospecha de pancreatitis. Si la pancreatitis se confirma, no se deberá reiniciar el oncaspar®.

Intolerancia a la glucosa

La intolerancia a la glucosa puede presentarse en pacientes que reciben oncaspar®. En algunos casos, la intolerancia a la glucosa es irreversible. Se deberán monitorear los niveles séricos de glucosa.

Coagulopatía

Pueden presentarse aumento del tiempo de protrombina, aumento del tiempo de tromboplastina parcial, e hipofibrinogenemia en pacientes que reciben oncaspar®. Deberán monitorearse los parámetros de la coagulación en condiciones iniciales y periódicamente durante y después del tratamiento.

Se deberá considerar la terapia de reemplazo apropiada en pacientes que tienen coagulopatía grave o sintomática.

Hepatotoxicidad y función hepática anormal

Pueden sobrevenir hepatotoxicidad y alteración de la función hepática, incluidas elevaciones de ast (sgot), alt (sgpt), fosfatasa alcalina, bilirrubina (directa e indirecta), y disminución de la albúmina y el fibrinógeno plasmático. Deberán tomarse precauciones cuando se administra oncaspar® en combinación con medicamentos hepatotóxicos. Los pacientes deben vigilarse para detectar cambios en los parámetros de la función hepática.

Puede haber un aumento del riesgo de hepatotoxicidad en los pacientes con cromosoma de filadelfia positivo, para quienes el tratamiento con los inhibidores de la tirosina cinasa

(por ejemplo, imatinib) se combina con la terapia con asparaginasa. También existe un mayor riesgo de efectos hepáticos (como aumento de las transaminasas, aumento de la bilirrubina, hipofibrinogenemia) en pacientes >18 años de edad. Esto debe tenerse en cuenta al considerar el uso de oncaspar® en estas poblaciones de pacientes. Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia se recomienda vigilar los niveles de bilirrubina en condiciones iniciales y antes de cada dosis.

Efectos en el sistema nervioso central

La terapia combinada con oncaspar® puede ocasionar toxicidad en el sistema nervioso central. Se ha informado de casos de encefalopatía (incluido el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible) con los productos de asparaginasa.

El oncaspar® puede causar signos y síntomas del sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión, convulsiones. Si el oncaspar® se utiliza en asociación con productos neurotóxicos (como vincristina y metotrexate), se deberá vigilar al paciente muy de cerca.

Mielosupresión

El oncaspar® puede causar mielosupresión, ya sea directa o indirectamente (al alterar los efectos mielosupresores de otros agentes como el metotrexato o la 6-mercaptopurina).

Se deberán monitorear el recuento de sangre periférica y la médula ósea del paciente. Considere reducir la dosis de agentes mielosupresores administrados simultáneamente.

Hiperamonemia

La asparaginasa facilita la rápida conversión de la asparagina y la glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoníaco como subproducto compartido por ambas reacciones. La administración intravenosa de oncaspar® puede causar una elevación vertiginosa de los niveles séricos de amoníaco.

Los síntomas de la hiperamonemia suelen ser transitorios y pueden incluir náuseas, vómito, dolor de cabeza, mareo y erupción cutánea. En casos graves puede presentarse una encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en adultos mayores, que puede ser potencialmente mortal o mortal.

Si sobrevienen síntomas de hiperamonemia se deberán vigilar los niveles de amoníaco.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Versión V.12.2022 allegado mediante radicado 20231009445
- IPP Versión V.12.2022 allegado mediante radicado 20231009445

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nueva dosificación / grupo etario:

Adición de un consejo sobre la premedicación para reducir los casos de reacciones de hipersensibilidad

Premedicación recomendada

Premedique a los pacientes con paracetamol, un antihistamínico H1 (p. ej., difenhidramina) y un antihistamínico H2 (p. ej., famotidina) de 30 a 60 minutos antes de la administración de Oncaspar para reducir el riesgo y la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4).

Nuevas precauciones y advertencias:

Adición de un consejo sobre la premedicación para reducir los casos de reacciones de hipersensibilidad

Premedique a los pacientes de 30 a 60 minutos antes de la administración de Oncaspar (ver sección 4.2).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231099445 el interesado solicita modificación de Dosificación/Grupo Etario, modificación de precauciones y advertencias y aprobación de inserto Versión V.12.2022 e IPP Versión V.12.2022 allegados mediante radicado 20231009445, para el principio activo pegaspargasa (Oncaspar®) en presentación polvo para solución (3750 U) para inyección/infusión (para disolver 5ml) quedando una concentración de 750 U/ml.

La Sala encuentra que la modificación solicitada por el interesado consiste en la adición de un texto sobre premedicación, lo que encuentra adecuado; por tanto, recomienda aprobar la solicitud del interesado:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Inserto Versión V.12.2022 allegado mediante radicado 20231009445**
- **IPP Versión V.12.2022 allegado mediante radicado 20231009445**

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología y forma de administración

Oncaspar debe ser prescrito y administrado por médicos y/o personal sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Solamente se debe administrar en un entorno hospitalario donde se disponga del equipo de reanimación cardiopulmonar adecuado. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo y cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran reacciones adversas durante el periodo de administración (ver sección 4.4).

Posología

Oncaspar se administra normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos (ver, además, sección 4.5).

Premedicación recomendada

Premedique a los pacientes con paracetamol, un antihistamínico H₁ (p. ej., difenhidramina) y un antihistamínico H₂ (p. ej., famotidina) de 30 a 60 minutos antes de la administración de Oncaspar para reducir el riesgo y la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4).

Pacientes pediátricos y adultos < 21 años de edad

La dosis recomendada en pacientes con una superficie corporal (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ y ≤ 21 años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar)/ m^2 de superficie corporal cada 14 días.

Los niños con una superficie corporal $< 0,6 \text{ m}^2$ deben recibir 82,5 U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1 ml de Oncaspar)/kg de peso cada 14 días.

Adultos > 21 años de edad

A no ser que se prescriba de otra manera, la posología recomendada en adultos > 21 años de edad es de 2.000 U/ m^2 de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar)/ m^2 de superficie corporal cada 14 días.

El tratamiento debe ser monitorizado en función de la actividad asparaginasa en suero, medida antes de la siguiente administración de pegaspargasa. Si la actividad asparaginasa no alcanza los niveles deseados, se podrá plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos en el caso de pacientes mayores de 65 años de edad.

Forma de administración

Oncaspar se puede administrar mediante inyección intramuscular (IM) o perfusión intravenosa (IV).

Para cantidades más pequeñas, la vía preferente de administración es la vía intramuscular. Cuando Oncaspar se administre mediante inyección intramuscular, el volumen inyectado en un mismo punto no debe superar los 2 ml en niños y adolescentes, ni los 3 ml en adultos. Si se inyecta un volumen mayor, la dosis se repartirá entre varios puntos de inyección.

La perfusión de Oncaspar normalmente se administrará a lo largo de un periodo de 1 a 2 horas en una solución inyectable de 100 ml de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (0,9 %) o una solución de glucosa al 5 %.

La solución diluida se puede administrar junto con una perfusión intravenosa ya en curso, bien de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml, bien de glucosa al 5 %. No perfundir ningún otro medicamento a través de la misma vía intravenosa durante la administración de Oncaspar.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Anticuerpos contra la asparaginasa

Los anticuerpos antiasparaginasa se pueden asociar a niveles bajos de actividad de asparaginasa debido a la potencial actividad neutralizante de estos anticuerpos. En estos casos se debe plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Se puede medir la actividad de la asparaginasa en suero o plasma con el fin de descartar una reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa.

Hipersensibilidad

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a la pegaspargasa, incluida la anafilaxia que puede poner en riesgo la vida, incluso en pacientes con hipersensibilidad conocida a formulaciones de asparaginasa derivadas de *E. coli*. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón labial, hinchazón ocular, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea (ver las secciones 4.3 y 4.8).

Premedique a los pacientes de 30 a 60 minutos antes de la administración de Oncaspar (ver sección 4.2).

Como medida de precaución habitual se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración y disponer del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas adecuadas para hacer frente a la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, corticosteroides por vía intravenosa, etc.). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (ver las secciones 4.3 y 4.8). En función de la intensidad de los síntomas, puede estar indicado como contramedida el uso de antihistamínicos, corticosteroides y vasopresores.

Efectos pancreáticos

Se han notificado casos de pancreatitis, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante con consecuencias mortales, en pacientes que han recibido Oncaspar (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas característicos de la pancreatitis que, si no se trata, puede resultar mortal.

Si se tiene sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar; si se confirma que existe pancreatitis, no podrá retomarse el tratamiento con Oncaspar.

Se debe realizar un seguimiento frecuente de los niveles de amilasa o lipasa en suero para detectar signos iniciales de inflamación del páncreas. Dado que puede producirse alteración de la tolerancia a la glucosa con el uso concomitante de Oncaspar con prednisona, debe realizarse un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre.

Coagulopatía

En pacientes a los que se administre pegaspargasa pueden aparecer episodios graves de trombosis, como trombosis del seno sagital superior (ver sección 4.8). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con episodios graves de trombosis.

En pacientes en tratamiento con pegaspargasa puede producirse un aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e hipofibrinogenemia. Se deben vigilar los parámetros de coagulación al inicio y de manera periódica durante y después del tratamiento, en especial si se están usando de forma simultánea otros medicamentos con efectos anticoagulantes, como el ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (ver sección 4.5), o si se administra de forma concomitante un régimen de quimioterapia que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides. Cuando haya un descenso significativo del fibrinógeno o deficiencia de antitrombina III (ATIII), se valorará el tratamiento de sustitución adecuado.

Osteonecrosis

En presencia de glucocorticoides, la osteonecrosis (necrosis avascular) es una posible complicación de hipercoagulabilidad observada en niños y adolescentes, con mayor incidencia en niñas (ver secciones 4.5 y 4.8). En consecuencia, se recomienda un seguimiento estrecho en pacientes pediátricos y adolescentes con el fin de detectar cualquier signo o síntoma clínico de osteonecrosis. El juicio clínico del médico prescriptor debe guiar la estrategia terapéutica de cada paciente en base a la evaluación individualizada del beneficio/riesgo, y según las guías estandarizadas del tratamiento de LLA y los principios de cuidados de apoyo.

Efectos hepáticos

El tratamiento combinado con Oncaspar y otros fármacos hepatotóxicos puede provocar hepatotoxicidad grave.

Se debe proceder con cautela cuando se administre Oncaspar combinado con medicamentos hepatotóxicos, especialmente si hay una insuficiencia hepática preexistente. Se debe supervisar a los pacientes para detectar cualquier cambio en los parámetros de la función hepática.

Puede existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo en los que el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa (p. ej., imatinib) se combina con el tratamiento con L-asparaginasa. Esto se debe tener en cuenta a la hora de considerar el uso de Oncaspar en estas poblaciones de pacientes.

Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis.

Efectos en el sistema nervioso central

El tratamiento combinado con Oncaspar puede provocar toxicidad del sistema nervioso central. Se han notificado casos de encefalopatía (incluido síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior) (ver sección 4.8).

El tratamiento con Oncaspar puede provocar signos y síntomas en el sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión y convulsiones. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar estos síntomas cuando Oncaspar se utiliza junto con medicamentos neurotóxicos, como vincristina y metotrexato (ver sección 4.5).

Mielosupresión

La pegaspargasa puede causar mielosupresión, de forma directa o indirecta (alterando los efectos mielosupresores de otros agentes, como metotrexato o 6-mercaptopurina). En consecuencia, el uso de Oncaspar podría aumentar el riesgo de contraer infecciones.

La disminución en el número de linfoblastos circulantes a veces es bastante acusada, y los recuentos de leucocitos normales o muy bajos son frecuentes en los primeros días desde el inicio del tratamiento. Esto puede ir asociado a un aumento significativo del nivel del ácido úrico en suero. Puede aparecer nefropatía por ácido úrico. Para hacer seguimiento del efecto terapéutico, se deben monitorizar atentamente el recuento en sangre periférica y la médula ósea en el paciente.

Hiperamonemia

La asparaginasa facilita la conversión rápida de asparagina y glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoníaco como producto derivado compartido de ambas reacciones (ver sección 5.1). Por lo tanto, la administración intravenosa de asparaginasa puede hacer que los niveles de amoníaco en suero aumenten de forma considerable tras la administración.

Los síntomas de hiperamonemia suelen ser de carácter transitorio y pueden incluir: náuseas, vómitos, cefalea, mareos y erupción cutánea. En los casos graves, puede desarrollarse encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en los adultos mayores, que puede poner en riesgo la vida o causar la muerte. En caso de síntomas de hiperamonemia, deben supervisarse rigurosamente los niveles de amoníaco.

Método anticonceptivo

Se debe utilizar un método anticonceptivo no oral eficaz durante el tratamiento con Oncaspar y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar. Debido a que no puede descartarse una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, el uso de anticonceptivos orales no se considera un método de anticoncepción aceptable (ver las secciones 4.5 y 4.6).

Contenido de sodio

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

3.5.2 IMMUNINE ® 600 U.I. CONCENTRADO DE FACTOR IX

Expediente : 19913650
Radicado : 20231019173
Fecha : 31/01/2023
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Principio activo: factor IX humano de coagulación.

Cada vial con polvo liofilizado para solución inyectable contiene nominalmente 600 UI de factor IX humano de coagulación.

1 mL de solución de IMMUNINE contiene aproximadamente 120 UI/mL de factor IX humano de coagulación después de la reconstitución con 5 mL de agua esterilizada para preparaciones inyectables.

La potencia de factor IX (UI) se determina por el método de coagulación de una etapa de la Farmacopea Europea.

Producido a partir de plasma de donantes humanos.

La actividad específica de IMMUNINE es no inferior a 50 UI de factor IX/mg de proteína.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

IMMUNINE es usado para el tratamiento y profilaxis de la hemorragia asociada con la deficiencia congénita o adquirida del factor IX de coagulación, en pacientes con hemofilia tipo B.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Existen raras posibilidades de que se pueda experimentar reacciones alérgicas severas o repentinas (reacción anafiláctica) a IMMUNINE; por lo tanto, usted debería estar atento de las señales tempranas de una reacción alérgica, tales como:

- Enrojecimiento de la piel formación de ronchas en la piel (urticaria) picor en todo el cuerpo
- Hinchazón de labios y lengua.
- Dificultad respiratoria (disnea)

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Respiración alterada debido a la constricción de las vías aéreas (sibilancias)
- Opresión del pecho
- Malestar general
- Mareo
- Disminución de la presión sanguínea.
- Pérdida de la conciencia
- Si usted experimenta uno o más de los síntomas listados aquí, detenga enseguida la infusión y consulte de inmediato a su médico, estos síntomas pueden ser signos tempranos de un shock anafiláctico. Síntomas severos requieren tratamientos de emergencia inmediatos.

Precauciones y advertencias:

No use IMMUNINE

Si usted es hipersensible (alérgico) al factor ix de coagulación humano o a cualquier otro ingrediente de IMMUNINE.

Si existe riesgo de coagulación intravascular diseminada (cid) o hiperfibrinólisis.

La coagulación intravascular diseminada (cid) es una condición que amenaza la vida, en la cual ocurre una excesiva coagulación de la sangre y una pronunciada formación de coágulos en los vasos sanguíneos, generando subsecuentemente el consumo de los factores de coagulación en todo el cuerpo.

La hiperfibrinólisis se presenta cuando la coagulación es reducida debido a la degradación de la fibrina, una sustancia importante para la coagulación.

Si se tiene conocimiento de alergia a la heparina o historial de trombocitopenia inducida por heparina.

La trombocitopenia inducida por heparina, es un descenso anormal en el número de células sanguíneas involucradas en la formación del coágulo sanguíneo, el cual es causado por la administración de heparina.

Pacientes con trombosis o con factores de riesgo de fenómenos tromboembólicos, enfermedad arterial coronaria, enfermedades hepáticas. Pacientes en periodos post-operatorios y neonatos.

Tras el tratamiento apropiado de estas condiciones, IMMUNINE debe ser usado solamente en caso de hemorragias que amenacen la vida.

Si usted olvida usar IMMUNINE, no administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada; administre de inmediato la dosis olvidada y continúe en los intervalos regulares, siguiendo las indicaciones de su médico. No se han reportado síntomas debido a una sobredosis con factor ix. Cualquier pregunta adicional sobre el uso de este producto, consulte con su médico o farmacéutico

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión SmPC versión 01 allegado mediante radicado 20231019173
- IPP Versión SmPC versión 01 allegado mediante radicado 20231019173

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en el plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (referidas a un estándar internacional de concentrados de factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX existente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor IX requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal incrementa la actividad del factor IX en el plasma en un 1,1 % de la actividad normal en pacientes de 12 años y mayores.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

UI requeridas = peso corporal (kg) x aumento de factor IX deseado (%) (UI/dl) x 0,9

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en cada caso individual. Los productos de factor IX raramente precisan administrarse más de una vez al día.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor IX no debe permitirse que descienda por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o en UI/dl) en el período de tiempo correspondiente.

En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla como guía de dosificación:

Grado de hemorragia/Tipo de intervención quirúrgica	Nivel de factor IX requerido (% del normal) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/Duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral	20-40	Repetir cada 24 horas al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30-60	Repetir la infusión cada 24 horas durante 3-4 días o más, hasta que cese el dolor y se resuelva la incapacidad aguda.
Hemorragias con riesgo vital	60-100	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta superar el peligro.
Cirugía		
Cirugía menor incluyendo las extracciones dentales	30-60	Cada 24 horas, al menos durante 1 día, hasta la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta la adecuada curación de la herida y continuar la terapia al menos durante otros 7 días, para mantener una actividad del factor IX del 30% al 60 %

Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a las hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de factor IX por kg de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de dosificación más cortos o dosis mayores.

Durante el curso del tratamiento, se aconseja determinar de forma adecuada los niveles de factor IX como guía de la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. Particularmente, en el caso de intervenciones de cirugía mayor es indispensable una exacta monitorización de la terapia de sustitución por medio de análisis de la coagulación (actividad del factor IX plasmático). La respuesta al factor IX puede variar en cada paciente individualmente, alcanzando diferentes niveles de recuperación in vivo y mostrando diferentes vidas medias.

Población pediátrica

Los datos disponibles están descritos en la sección “4.8 Reacciones adversas” en la nueva sub-sección “Población especial” y en la sección “5.2, Propiedades farmacocinéticas”. De acuerdo a los datos clínicos disponibles la recomendación posológica en la población pediátrica se puede realizar en pacientes de 12 a 18 años de edad. No hay datos clínicos suficientes para proporcionar una recomendación posológica en pacientes entre 6 y 12 años de edad

Forma de administración

Vía intravenosa. Se recomienda no administrar más de 2 ml por minuto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Alergia conocida a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina.

Después de un tratamiento adecuado de estas situaciones, IMMUNINE debe ser administrado sólo en caso de episodios hemorrágicos con riesgo vital.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con IMMUNINE.

El producto contiene trazas de proteínas humanas además del factor IX.

Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se les debe recomendar a los pacientes que dejen inmediatamente de utilizar el producto y se pongan en contacto con su médico. Se debe informar a los pacientes o a sus cuidadores de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria local, urticaria generalizada, opresión del pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock, se deben aplicar las medidas estándar actualmente válidas para su tratamiento.

Inhibidores

Tras el tratamiento repetido con productos del factor IX de coagulación humano, debe monitorizarse a los pacientes frente al desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores), que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (UB) mediante un test biológico adecuado.

Si los niveles de actividad plasmática de factor IX esperados no se logran, o si la hemorragia no se controla con una dosis adecuada, se debe de realizar un análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor IX. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con factor IX puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe estar controlado por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia y, por tanto, se debe contactar con un centro especializado en hemofilia.

En la bibliografía existen notificaciones que muestran una correlación entre la existencia de inhibidores del factor IX y reacciones alérgicas. Por tanto, en los pacientes que hayan padecido reacciones alérgicas debe evaluarse la presencia de un inhibidor. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden presentar un mayor riesgo de reacción anafiláctica si se les vuelve a administrar factor IX en el futuro.

Dado el riesgo de reacciones alérgicas con productos de factor IX, la administración inicial de factor IX debe realizarse, a juicio del médico encargado del tratamiento, bajo observación médica en la que puedan proporcionarse los cuidados médicos adecuados frente a las reacciones alérgicas.

Tromboembolismo, CID, fibrinólisis

Dado que el uso de concentrados de complejo de factor IX se ha asociado históricamente con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, el riesgo es mayor con preparados de poca pureza, el uso de productos que contienen factor IX, puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID).

Dado el riesgo potencial de complicaciones trombóticas, al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, trombofilia, estados de hipercoagulabilidad, angina de pecho, enfermedad coronaria o infarto agudo de miocardio, post-cirugía, prematuros o recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o CID, se debe iniciar

una vigilancia clínica frente a signos trombóticos iniciales y de coagulopatía de consumo, mediante ensayos biológicos adecuados. En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con IMMUNINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

Seguridad viral

- Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

- Estas medidas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C y para el virus no envuelto de la hepatitis A.

- Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a otros virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para personas cuyo sistema inmune está deprimido o en pacientes que tiene algún tipo de anemia (por ejemplo, anemia drepanocítica o anemia hemolítica).

- En pacientes que reciben de forma regular o repetida concentrados de factor IX obtenidos de plasma humano, debe considerarse su posible vacunación frente a la hepatitis A y B.

Precauciones de empleo

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad que se han observado de manera poco frecuente en pacientes tratados con productos que contienen factor IX pueden incluir angioedema, quemazón y escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria local, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias.

En algunos casos, estas reacciones pueden progresar hasta una anafilaxia grave y han ocurrido en estrecha relación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX (ver también la sección 4.4).

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha notificado síndrome nefrótico después de inducir inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y un historial de reacciones alérgicas.

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX (ver sección 4.4). Si se desarrollan estos inhibidores, se manifestarán como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Tras la administración de productos de factor IX, sobre todo si son de baja pureza, existe el riesgo potencial de episodios tromboembólicos. La utilización de productos de factor IX de baja pureza se ha relacionado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. La utilización de factor IX de alta pureza rara vez se ha relacionado con esas reacciones adversas.

Para información adicional sobre la seguridad viral, ver sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (COS y Nivel Término Preferido).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en notificaciones de seis ensayos clínicos realizados con IMMUNINE en 197 pacientes así como en la vigilancia post comercialización.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema estándar MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	Inhibición del factor IX	No conocida
	Coagulación intravascular diseminada	No conocida
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO	Reacción alérgica	No conocida
	Reacciones anafilácticas/Reacciones anafilactoides	No conocida
	Angioedema	No conocida
	Urticaria	No conocida

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	En presencia de inhibidores: Enfermedad del suero	No conocida
	Reacción de hipersensibilidad	No conocida
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Dolor de cabeza	No conocida
	Inquietud	No conocida
	Hormigueo	No conocida
TRASTORNOS CARDIACOS	Infarto de miocardio	No conocida
	Taquicardia	No conocida
TRASTORNOS VASCULARES	Hipotensión	No conocida
	Episodios tromboembólicos (p. ej. embolia pulmonar, trombosis venosa, trombosis arterial, trombosis de la arteria cerebral)	No conocida
	Enrojecimiento	No conocida
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	Irritación de garganta	Poco frecuente
	Dolor orofaríngeo	Poco frecuente
	Tos (seca)	Poco frecuente
	Sibilancias	No conocida
	Disnea	No conocida
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Náuseas	No conocida
	Vómitos	No conocida
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Erupción cutánea	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	Síndrome nefrótico ¹	No conocida
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	Pirexia	Poco frecuente
	Escalofríos	No conocida
	Quemazón y ardor en el lugar de la inyección	No conocida
	Letargo	No conocida
	Opresión en el pecho	No conocida

¹ después de la inducción a la inmunotolerancia

Inhibidores del factor IX

No se identificaron inhibidores del factor IX en los ensayos clínicos con IMMUNINE. Ningún paciente no tratado previamente (PUP) fue reclutado en los ensayos clínicos de IMMUNINE.

Población especial

El uso de IMMUNINE fue investigado en pacientes pediátricos en grupos de pacientes de 6 a 12 años y mayores de 12 años de edad con hemofilia B. La seguridad fue similar a la de adultos que utilizan IMMUNINE.

El uso de IMMUNINE fue investigado en dos estudios observacionales en niños hasta 6 años de edad y en pacientes de 0-64 años de edad con hemofilia B, respectivamente. La seguridad en niños hasta 6 años de edad fue similar a la de niños mayores de 6 años de edad y a la de adultos que utilizaban IMMUNINE.

Posibles efectos adversos con concentrados del factor IX humano de coagulación: parestesia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacciones con IMMUNINE.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231019173 se solicita la aprobación de los siguientes puntos para el producto IMMUNINE® 600 U.I. CONCENTRADO DE FACTOR IX:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Inserto Versión SmPC versión 01 allegado mediante radicado 20231019173
IPP Versión SmPC versión 01 allegado mediante radicado 20231019173

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Analizada la información allegada, la Sala solicita al interesado aclarar:

1. Explicar las razones para el cambio de la fórmula matemática para calcular el número de unidades, de:

“UI Requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de Factor IX (% normal o UI/dl) x 1.1”

A:

“UI requeridas = peso corporal (kg) x aumento de factor IX deseado (%) (UI/dl) x 0,9

2. Aclarar la inconsistencia de la información farmacológica en el inserto, cuando señala en la posología de la población pediátrica: “No hay datos clínicos suficientes para proporcionar una recomendación posológica en pacientes entre 6 y 12 años de edad”, mientras en el apartado de “¿Qué es Immunine y para qué se utiliza?” afirma: “IMMUNINE está indicado para todos los grupos de edad, desde niños mayores de 6 años hasta adultos”.

3.5.3 TECENTRIQ

Expediente : 20145962
Radicado : 20231026150
Fecha : 8/02/2023
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A

Composición:

Tecentriq se presenta en un vial monodosis con 20 ml de solución entre incolora y de color amarillo claro, sin conservantes, a una concentración de principio activo de 60 mg/ml. Cada vial de 20 mL contiene un total de 1200 mg de atezolizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer pulmonar no microcítico TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab. TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico.

Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

TECENTRIQ en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en ≥ 50 % de las células tumorales (CT) o ≥ 10 % de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK. TECENTRIQ®, en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM (carcinoma pulmonar no microcítico) no epidermoide metastásico sin mutación de EGFR ni translocación de ALK.

Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) con un alto riesgo de recurrencia cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en ≥ 50 % de las células tumorales (CT) y que no tienen EGFR mutante o ALK-positivo. Carcinoma hepatocelular Tecentriq en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

Cáncer de mama triple negativo (CMTN) Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico. Cáncer pulmonar microcítico Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMExt)

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

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

- Modificación de dosificación / grupo etario

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CDS 34.0 Dic 2022 allegado mediante radicado 20231026150
- IPP Versión CDS 34.0 Dic 2022 allegado mediante radicado 20231026150

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión intravenosa (i.v.) bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

En general, la dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Tecentriq en monoterapia

CPNM metastásico tratado en 1L

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia).

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado i.v. en caso de que se administren el mismo día.

CPNM no epidermoide metastásico tratado en 1L

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra en su dosis recomendada mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra Tecentriq en su dosis recomendada mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra según su dosis recomendada mediante infusión i.v., y el nab-paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas. El nab-paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas. En cada ciclo de 21 días, el nab paclitaxel y el carboplatino se administran el día 1. Además, el nab paclitaxel se administra los días 8 y 15.

Se debe administrar primero Tecentriq cuando se administran en el mismo día.

A la fase de inducción le sigue una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que Tecentriq se administra según su esquema posológico mediante infusión i.v.

CPMExt en 1L

Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra según su dosis recomendada mediante infusión i.v., y el carboplatino y el etopósido se administran mediante infusión i.v. cada 3 semanas durante 4 ciclos. El carboplatino y el etopósido se administran el día 1 de cada ciclo, y el etopósido se administra también los días 2 y 3.

A la fase de inducción le sigue una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que Tecentriq se administra según su esquema posológico mediante infusión i.v.

CMTN irresecable localmente avanzado o metastásico en 1L

Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel

La dosis recomendada de Tecentriq es de 840 mg administrados mediante infusión I.V., seguidos de 100 mg/m² de nab-paclitaxel. En cada ciclo de 28 días, Tecentriq se administra los días 1 y 15, y el nab- paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15.

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia).

CHC

Tecentriq en combinación con bevacizumab

Tecentriq se administra según su dosis recomendada mediante infusión i.v. y el bevacizumab se administra en dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia) o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

CMTN irreseccable localmente avanzado o metastásico en 1L

Se debe tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de toxicidad inaceptable (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia).

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas (v. los apartados 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Tabla 1 Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente

Hepatitis inmunomediada en pacientes sin CHC	Grado 2 (ALT o AST $>3\times$ LSN o bilirrubinemia $>1,5\times$ LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ²
	Grado 3 o 4 (ALT o AST $>5,0\times$ LSN o bilirrubinemia $>3\times$ LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC	Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta $>3\times$ a $<10\times$ LSN	Suspender transitoriamente ²
	Si la AST o la ALT es >1 a $<3\times$ LSN al inicio y aumenta hasta $>5\times$ a $<10\times$ LSN	
	Si la AST o la ALT es $>3\times$ a $<5\times$ LSN al inicio y aumenta hasta $>8\times$ a $<10\times$ LSN	
	Si la AST o la ALT aumenta hasta $>10\times$ LSN o la bilirrubina total aumenta hasta $>3\times$ LSN	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ²
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ² Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejoría
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal	Sintomático	Suspender transitoriamente ¹

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inmunomediada		
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas > 250 mg/dl)	Suspender transitoriamente ² Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<u>Mielitis inmunomediada</u> [105]	<u>Grado 2, 3 o 4</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
<u>Paresia facial inmunomediada</u> [105]	<u>Grado 1 o 2</u>	<u>Suspender transitoriamente¹</u>
	<u>Grado 3 o 4</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($> 2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado > 2	Interrumpir definitivamente

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5-3,0 veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-6,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Trastornos pericárdicos inmunomediados (91)	Pericarditis de grado 1	Suspender transitoriamente²
	Grado 2 o superior	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Linfohistiocitosis hemofagocítica (104)	Sospecha de linfohistiocitosis hemofagocítica⁴	Interrumpir definitivamente
Exantema/Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunto necrólisis epidérmica tóxica ⁴	Suspender transitoriamente
	Grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados ⁴	Interrumpir definitivamente

¹ Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

² El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

³ Realizar una evaluación cardíaca detallada para determinar la etiología y tratar adecuadamente.

⁴ Independientemente de la intensidad.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤1, se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento

Acta No. 08 de 2023 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años. (v. 2.5.4 Uso en pediatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad (v. 2.5.5 Uso en geriatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Nuevas precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Linfohistiocitosis hemofagocítica [104]

Se han notificado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos y 2.6.2 Experiencia poscomercialización). Se debe considerar la posibilidad de una linfohistiocitosis hemofagocítica cuando la presentación del síndrome de liberación de citocinas sea atípica

o prolongada. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de linfocitosis hemofagocítica. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato- aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Meningoencefalitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Neuropatías inmunomediadas [105]

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, así como paresia facial en pacientes tratados con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Mielitis inmunomediada [105]

Se han observado casos de mielitis en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos y 2.6.2 Experiencia poscomercialización). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de mielitis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Miocarditis inmunomediada

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Miositis inmunomediada

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis. Se debe vigilar a los pacientes con posible miositis para detectar signos y síntomas de miocarditis. Consúltense en el apartado 2.2 Posología y forma de administración las modificaciones de las dosis recomendadas.

Nefritis inmunomediada

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal. Consúltense en el apartado 2.2 Posología y forma de administración las modificaciones recomendadas de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas, incluidos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes que han recibido Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar presuntas reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. Teniendo en cuenta la intensidad de la reacción adversa, en caso de reacciones cutáneas de grado 3 se suspenderá transitoriamente la administración de Tecentriq hasta que alcancen un grado ≤ 1 , o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 se retirará permanentemente Tecentriq, y se deben administrar corticoesteroides (v. 2.2. Posología y forma de administración).

Ante presuntas reacciones adversas cutáneas graves, se debe derivar a los pacientes a un especialista para su posterior diagnóstico y tratamiento. Se suspenderá transitoriamente Tecentriq en los pacientes con presunto síndrome de Stevens-Johnson y presunta necrólisis epidérmica crónica. En caso de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica crónica confirmados, se retirará Tecentriq permanentemente.

Se debe actuar con cautela cuando se plantee el uso de Tecentriq en pacientes que hayan presentado con anterioridad una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal mientras recibían tratamiento con otro antineoplásico inmunoestimulante.

Trastornos pericárdicos inmunomediados [91]

En ensayos clínicos con Tecentriq, se han observado trastornos pericárdicos, incluidos la pericarditis, el derrame pericárdico y el taponamiento cardíaco, algunos con desenlaces mortales (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, y 2.6.2 Experiencia poscomercialización). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de trastornos pericárdicos. Véanse las modificaciones recomendadas de la dosis en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

Toxicidad embriofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo aumentado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis (v. 2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear y 3.3.4 Toxicidad para la función reproductora).

Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas (v. los apartados 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Tabla 1 **Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas**

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hepatitis Inmunomediada en pacientes sin CHC	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis Inmunomediada en pacientes con CHC	Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta >3x a ≤10x LSN	Suspender transitoriamente ¹
	Si la AST o la ALT es >1 a ≤3x LSN al inicio y aumenta hasta >5x a ≤10x LSN	
	Si la AST o la ALT es >3x a ≤5x LSN al inicio y aumenta hasta >8x a ≤10x LSN	
	Si la AST o la ALT aumenta hasta >10x LSN o la bilirrubina total aumenta hasta >3x LSN	Interrumpir definitivamente
Colitis Inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ¹ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo Inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo Inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal	Sintomático	Suspender transitoriamente ¹

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inmunomediada		
Hipofisitis Inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 Inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente ² Iniciar tratamiento con Insulina
Meningoencefalitis Inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Mielitis Inmunomediada [105]	<u>Grado 2, 3 o 4</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Parálisis facial Inmunomediada [105]	<u>Grado 1 o 2</u>	<u>Suspender transitoriamente¹</u>
	<u>Grado 3 o 4</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Pancreatitis Inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Myocarditis Inmunomediada	Grado ≥ 2	Interrumpir definitivamente
Miositis Inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis Inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina $>1,5$ - $3,0$ veces superior a la inicial o $>1,5$ - $3,0$ veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹

	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la Inicial o >3,0-5,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >5,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
<u>Trastornos pericárdicos inmunomediados [31]</u>	<u>Pericarditis de grado 1</u>	<u>Suspender transitoriamente¹</u>
	<u>Grado 2 o superior</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Reacciones relacionadas con la Infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<u>Infoblastocitosis hemofagocítica [104]</u>	<u>Sospecha de Infoblastocitosis hemofagocítica¹</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Exantema/Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidérmica tóxica ¹	Suspender transitoriamente
	Grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados ¹	Interrumpir definitivamente

¹ Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

² El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

³ Realizar una evaluación cardiaca detallada para determinar la etiología y tratar adecuadamente.

⁴ Independientemente de la intensidad.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, aprobación de información de inserto e información para prescribir (Ficha técnica) versión CDS 34.0 de Diciembre de 2022 allegado mediante radicado 20231026150; para el producto Tecentriq®, principio activo atezolizumab.

Revisada la documentación, la Sala recomienda aprobar como lo solicita el interesado:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CDS 34.0 Dic 2022 allegado mediante radicado 20231026150**
- **IPP Versión CDS 34.0 Dic 2022 allegado mediante radicado 20231026150**

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión intravenosa (i.v.) bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

En general, la dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Tecentriq en monoterapia

CPNM metastásico tratado en 1L

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia).

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado i.v. en caso de que se administren el mismo día.

CPNM no epidermoide metastásico tratado en 1L

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra en su dosis recomendada mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra Tecentriq en su dosis recomendada mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra según su dosis recomendada mediante infusión i.v., y el nab-paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas. El nab-paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas. En cada ciclo de 21 días, el nab paclitaxel y el carboplatino se administran el día 1. Además, el nab paclitaxel se administra los días 8 y 15.

Acta No. 08 de 2023 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe administrar primero Tecentriq cuando se administran en el mismo día.

A la fase de inducción le sigue una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que Tecentriq se administra según su esquema posológico mediante infusión i.v.

CPMExt en 1L

Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra según su dosis recomendada mediante infusión i.v., y el carboplatino y el etopósido se administran mediante infusión i.v. cada 3 semanas durante 4 ciclos. El carboplatino y el etopósido se administran el día 1 de cada ciclo, y el etopósido se administra también los días 2 y 3.

A la fase de inducción le sigue una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que Tecentriq se administra según su esquema posológico mediante infusión i.v.

CMTN irresecable localmente avanzado o metastásico en 1L

Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel

La dosis recomendada de Tecentriq es de 840 mg administrados mediante infusión i.v., seguidos de 100 mg/m² de nab-paclitaxel. En cada ciclo de 28 días, Tecentriq se administra los días 1 y 15, y el nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15.

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia).

CHC

Tecentriq en combinación con bevacizumab

Tecentriq se administra según su dosis recomendada mediante infusión i.v. y el bevacizumab se administra en dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia) o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

CMTN irresecable localmente avanzado o metastásico en 1L

Se debe tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de toxicidad inaceptable (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia).

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas (v. los apartados 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Tabla 1 **Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas**

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente

Hepatitis inmunomediada en pacientes sin CHC	Grado 2 (ALT o AST $>3\times$ LSN o bilirrubinemia $>1,5\times$ LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ⁷
	Grado 3 o 4 (ALT o AST $>5,0\times$ LSN o bilirrubinemia $>3\times$ LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC	Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta $>3\times$ a $<10\times$ LSN	Suspender transitoriamente ⁷
	Si la AST o la ALT es $>1\times$ a $<3\times$ LSN al inicio y aumenta hasta $>5\times$ a $<10\times$ LSN	
	Si la AST o la ALT es $>3\times$ a $<5\times$ LSN al inicio y aumenta hasta $>8\times$ a $<10\times$ LSN	
	Si la AST o la ALT aumenta hasta $>10\times$ LSN o la bilirrubina total aumenta hasta $>3\times$ LSN	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ⁷
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ⁷ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal	Sintomático	Suspender transitoriamente ¹

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inmunomediada		
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas > 250 mg/dl)	Suspender transitoriamente ² Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefaliti s inmunomediada, síndrome miasténico/miaste nia grave, síndrome de Guillain-Barré	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<u>Mielitis inmunomediada</u> [105]	<u>Grado 2, 3 o 4</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
<u>Paresia facial inmunomediada</u> [105]	<u>Grado 1 o 2</u>	<u>Suspender transitoriamente¹</u>
	<u>Grado 3 o 4</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($> 2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado > 2	Interrumpir definitivamente

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5-3,0 veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-6,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Trastornos pericárdicos inmunomediados (91)	Pericarditis de grado 1	Suspender transitoriamente²
	Grado 2 o superior	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Linfohistiocitosis hemofagocítica (104)	Sospecha de linfohistiocitosis hemofagocítica⁴	Interrumpir definitivamente
Exantema/Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidérmica tóxica ⁴	Suspender transitoriamente
	Grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados ⁴	Interrumpir definitivamente

¹ Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

² El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

³ Realizar una evaluación cardíaca detallada para determinar la etiología y tratar adecuadamente.

⁴ Independientemente de la intensidad.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤1, se reducen los corticosteroides según esté

indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años. (v. 2.5.4 Uso en pediatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad (v. 2.5.5 Uso en geriatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Nuevas precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Linfocitosis hemofagocítica [104]

Se han notificado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos y 2.6.2 Experiencia poscomercialización). Se debe considerar la posibilidad de una linfohistiocitosis hemofagocítica cuando la presentación del síndrome de liberación de citocinas sea atípica o prolongada. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de linfohistiocitosis hemofagocítica. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato- aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con anomalías en las

pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Meningoencefalitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Neuropatías inmunomediadas [105]

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, así como paresia facial en pacientes tratados con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Mielitis inmunomediada [105]

Se han observado casos de mielitis en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos y 2.6.2 Experiencia poscomercialización). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de mielitis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Miocarditis inmunomediada

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Miositis inmunomediada

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis. Se debe vigilar a los pacientes con posible miositis para detectar signos y síntomas de miocarditis. Consúltense en el apartado 2.2 Posología y forma de administración las modificaciones de las dosis recomendadas.

Nefritis inmunomediada

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal. Consúltense en el apartado 2.2 Posología y forma de administración las modificaciones recomendadas de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas, incluidos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes que han recibido Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar presuntas reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. Teniendo en cuenta la intensidad de la reacción adversa, en caso de reacciones cutáneas de grado 3 se suspenderá transitoriamente la administración de Tecentriq hasta que alcancen un grado ≤ 1 , o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 se retirará permanentemente Tecentriq, y se deben administrar corticoesteroides (v. 2.2. Posología y forma de administración).

Ante presuntas reacciones adversas cutáneas graves, se debe derivar a los pacientes a un especialista para su posterior diagnóstico y tratamiento. Se suspenderá transitoriamente Tecentriq en los pacientes con presunto síndrome de Stevens-Johnson y presunta necrólisis epidérmica crónica. En caso de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica crónica confirmados, se retirará Tecentriq permanentemente.

Se debe actuar con cautela cuando se plantee el uso de Tecentriq en pacientes que hayan presentado con anterioridad una reacción adversa cutánea grave o

potencialmente mortal mientras recibían tratamiento con otro antineoplásico inmunoestimulante.

Trastornos pericárdicos inmunomediados [91]

En ensayos clínicos con Tecentriq, se han observado trastornos pericárdicos, incluidos la pericarditis, el derrame pericárdico y el taponamiento cardíaco, algunos con desenlaces mortales (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, y 2.6.2 Experiencia poscomercialización). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de trastornos pericárdicos. Véanse las modificaciones recomendadas de la dosis en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

Toxicidad embrionofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo aumentado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis (v. 2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear y 3.3.4 Toxicidad para la función reproductora).

Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas (v. los apartados 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Tabla 1 **Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas**

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente

Hepatitis Inmunomediada en pacientes sin CHC	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis Inmunomediada en pacientes con CHC	Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta >3x a ≤10x LSN	Suspender transitoriamente ¹
	Si la AST o la ALT es >1 a ≤3x LSN al inicio y aumenta hasta >5x a ≤10x LSN	
	Si la AST o la ALT es >3x a ≤5x LSN al inicio y aumenta hasta >8x a ≤10x LSN	
	Si la AST o la ALT aumenta hasta >10x LSN o la bilirubina total aumenta hasta >3x LSN	Interrumpir definitivamente
Colitis Inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ¹ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo Inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo Inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal	Sintomático	Suspender transitoriamente ¹

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inmunomediada		
Hipofititis Inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 Inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente ² Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis Inmunomediada, síndrome mieloclonal, mieloma grave, síndrome de Guillain-Barré	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Mielitis Inmunomediada [105]	<u>Grado 2, 3 o 4</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Pareia facial Inmunomediada [105]	<u>Grado 1 o 2</u>	<u>Suspender transitoriamente¹</u>
	<u>Grado 3 o 4</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Pancreatitis Inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis Inmunomediada	Grado >2	Interrumpir definitivamente
Miositis Inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis Inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina $>1,5-3,0$ veces superior a la inicial o $>1,5-3,0$ veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹

	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-6,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
<u>Trastornos pericárdicos Inmunomediados [91]</u>	<u>Pericarditis de grado 1</u>	<u>Suspender transitoriamente³</u>
	<u>Grado 2 o superior</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antiipréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<u>Infobistocitosis hemofagocítica [104]</u>	<u>Sospecha de Infobistocitosis hemofagocítica⁴</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Exantema/Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidérmica tóxica ⁴	Suspender transitoriamente
	Grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados ⁴	Interrumpir definitivamente

¹ Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

Acta No. 08 de 2023 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

² El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

³ Realizar una evaluación cardíaca detallada para determinar la etiología y tratar adecuadamente.

⁴ Independientemente de la intensidad.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

3.5.4 INCRELEX® 10mg/mL

Expediente : 20154631
Radicado : 20231033416
Fecha : 16/02/2023
Interesado : IPSEN COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada mililitro contiene 10 mg de mecasermina*.

Cada vial de 4 ml contiene 40 mg de mecasermina*.

*La mecasermina es un factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) humano producido en células de *Escherichia coli* por tecnología ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido:

Un mililitro contiene 9 mg de alcohol bencílico.

Para consultar la lista completa de excipientes

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 08 de 2023 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento de larga duración de trastornos del crecimiento en niños y adolescentes (de 2 a 18 años) con un déficit primario grave del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (déficit primario de IGF).

El déficit primario de IGF grave viene definido por las siguientes características:

- Puntuación de Desviación Estándar (SDS) para la talla $\leq -3,0$
- Niveles basales de IGF-1 por debajo del percentil 2,5 para la edad y el sexo correspondientes
- Niveles suficientes de hormona del crecimiento (GH)
- Exclusión de formas secundarias de déficit de IGF-1 como la malnutrición, el hipotiroidismo o el tratamiento crónico a dosis farmacológicas de esteroides antiinflamatorios.

En el déficit primario de IGF-1 (IGFD, por sus siglas en inglés) grave se incluyen pacientes que presentan mutaciones en el receptor de la GH (GHR), en la vía de señalización activada por el GHR, y con anomalías en el gen del IGF-1. Como estos pacientes no presentan insuficiencia de GH, no es de esperar que respondan adecuadamente al tratamiento con GH exógena. En los casos que se considere necesario, como ayuda para el diagnóstico, el médico puede decidir realizar un test de generación de IGF-1.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Neoplasia activa o sospecha de la misma. El tratamiento debe suspenderse si aparece algún indicio de neoplasia

Dado que INCRELEX contiene alcohol bencílico, no debe administrarse a neonatos o recién nacidos prematuros.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión EU SmPC Revisión local Feb 2023 allegado mediante radicado 20231033416
- IPP Versión EU SmPC Revisión local Feb 2023 allegado mediante radicado 20231033416

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con mecasermina debe ser supervisado por un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trastornos del crecimiento.

Posología:

La dosis debe determinarse de manera individual para cada paciente. La dosis inicial recomendada de mecasermina es de 0,04 mg/kg de peso corporal dos veces al día inyectada por vía subcutánea. Si no se produce ninguna reacción adversa importante durante al menos una semana, se puede aumentar la dosis en incrementos de 0,04 mg/kg hasta un máximo de 0,12 mg/kg dos veces al día. No se deben sobrepasar dosis superiores a 0,12 mg/kg dos veces al día, ya que podría incrementar el riesgo de desarrollar neoplasia (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8).

Se puede administrar una dosis inferior si la dosis recomendada no es bien tolerada por el paciente. El éxito del tratamiento debe ser valorado en base a la velocidad de crecimiento. La dosis mínima con la cual se consigue individualmente un incremento significativo de la altura es de 0,04 mg/kg dos veces al día.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mecasermina en niños de menos de 2 años (ver sección 5.1). No se dispone de datos.

Por tanto, este medicamento no está recomendado en niños menores de 2 años.
Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática:

Existen datos limitados sobre la farmacocinética de mecasermina en niños con insuficiencia hepática, en esta población específica de pacientes con IGFD primario grave. Se recomienda que la dosis se individualice para cada paciente según se describe en la posología.

Pacientes con insuficiencia renal:

Existen datos limitados sobre la farmacocinética de mecasermina en niños con insuficiencia renal, en esta población específica de pacientes con IGFD primario grave. Se recomienda que la dosis se individualice para cada paciente según se describe en la posología.

Forma de administración:

INCRELEX debe administrarse por inyección subcutánea un poco antes o después de una comida o tentempié. Si aún con una ingesta de comida adecuada se produce hipoglucemia a las dosis recomendadas, es necesario reducir la dosis. Si por cualquier motivo el paciente no pudiera comer, conviene aplazar la administración de este medicamento. Nunca debe aumentarse la dosis de mecasermina para compensar una o más dosis omitidas.

Es conveniente ir rotando los lugares de inyección de una administración a otra. INCRELEX no debe administrarse por vía intravenosa.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

La solución debe ser transparente inmediatamente después de sacarla de la nevera. Si la solución está turbia, o contiene partículas, no debe inyectarse.

INCRELEX debe administrarse usando agujas y jeringas estériles desechables. Se recomienda utilizar jeringas de pequeño volumen que permitan extraer del vial la dosis prescrita con una exactitud razonable.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

INCRELEX está contraindicado en niños y adolescentes con neoplasia activa o sospecha de la misma o cualquier afección o antecedentes médicos que aumenten el riesgo de desarrollar neoplasia benigna o maligna. El tratamiento debe suspenderse si aparece algún indicio de neoplasia.

Dado que INCRELEX contiene alcohol bencílico, no debe administrarse a neonatos o recién nacidos prematuros.

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con mecasermina es necesario corregir cualquier carencia nutricional o insuficiencia tiroidea.

Neoplasias benignas y malignas:

Existe un aumento del riesgo de desarrollar neoplasias benignas y malignas en niños y adolescentes tratados con INCRELEX, ya que el IGF-1 está involucrado en el inicio y la progresión de tumores benignos y malignos.

Hay notificaciones post-comercialización de desarrollo de neoplasias benignas y malignas en niños y adolescentes que han recibido tratamiento con INCRELEX. Se han notificado una variedad de distintas neoplasias incluyendo neoplasias raras que habitualmente no se observan en niños (ver sección 4.8). El incremento del riesgo de desarrollar neoplasia puede ser mayor en pacientes que reciben INCRELEX para usos no autorizados o a dosis superiores a las recomendadas. El conocimiento actual de la biología del IGF-1 sugiere que el IGF-1 está involucrado en las neoplasias malignas en todos los órganos y tejidos. Por tanto, los médicos deben estar atentos ante cualquier signo de potencial neoplasia maligna. Si se desarrolla neoplasia maligna o benigna, se debe suspender definitivamente el tratamiento con INCRELEX y se debe buscar adecuada atención médica experimentada.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Mecasermina no es un sustituto del tratamiento con GH:

Mecasermina no debe emplearse para estimular el crecimiento de pacientes con epífisis ya cerradas. Mecasermina debe administrarse un poco antes o después de una comida o tentempié, ya que puede tener efectos hipoglucémicos similares a los de la insulina. INCRELEX no debe administrarse cuando se omite la comida o tentempié. Nunca debe aumentarse la dosis de este medicamento para compensar una o más dosis omitidas. Debe prestarse especial atención a niños pequeños, niños con antecedentes de hipoglucemia y niños con problemas para comer. Los pacientes deben evitar cualquier actividad de alto riesgo en las 2-3 horas siguientes a la administración de la dosis, especialmente al principio del tratamiento con mecasermina y hasta que se haya conseguido establecer una dosis bien tolerada de INCRELEX. Si una persona con hipoglucemia grave está inconsciente o no puede ingerir alimentos normalmente, puede necesitar una inyección de glucagón. Las personas con antecedentes de hipoglucemia grave deben tener siempre glucagón a mano. Al prescribirse por primera vez, el médico debe explicar a los padres cuáles son los signos, síntomas y tratamiento de la hipoglucemia, incluidas las inyecciones de glucagón.

En el caso de pacientes diabéticos, al usar este medicamento puede ser necesario reducir las dosis de insulina u otros medicamentos hipoglucemiantes.

Antes de empezar el tratamiento con mecasermina se recomienda realizar un ecocardiograma a todos los pacientes. También es conveniente hacer un ecocardiograma cuando el paciente termine el tratamiento. Si se observan anomalías en el ecocardiograma o el paciente presenta síntomas cardiovasculares, conviene realizar un seguimiento ecocardiográfico.

Con el uso de este medicamento se han notificado casos de hipertrofia del tejido linfático (p. ej., amigdalas) asociada con complicaciones tales como ronquidos, apnea del sueño y derrames crónicos del oído medio. Deben llevarse a cabo exploraciones de manera periódica, así como cuando aparezcan síntomas clínicos para descartar posibles complicaciones o para iniciar un tratamiento adecuado.

Al igual que ocurre con la administración terapéutica de GH, en pacientes tratados con mecasermina se han notificado casos de hipertensión intracraneal (HI) con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos. Los signos y síntomas asociados con la hipertensión intracraneal remitieron tras la interrupción del tratamiento. Conviene hacer una funduscopia al comenzar el tratamiento con mecasermina, así como periódicamente durante el transcurso del mismo y cuando aparezcan síntomas clínicos.

En pacientes que experimentan un crecimiento rápido puede producirse epifisiólisis de la cabeza femoral (con la posibilidad de derivar en necrosis avascular) y/o progresión de la escoliosis. Durante el tratamiento con mecasermina conviene tener en cuenta estas patologías, así como otros síntomas y signos que se sabe que están asociados al tratamiento con GH en general. Debe valorarse a cualquier paciente que comience a cojear o se queje de dolor en la cadera o en la rodilla.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad, urticaria, prurito y eritema en pacientes tratados con INCRELEX. Estos casos han sido tanto sistémicos como locales en el lugar de inyección. Se ha notificado un pequeño número de casos indicativos de anafilaxis que requirieron hospitalización. Debe informarse a los padres y a los pacientes de la posibilidad de que dichas reacciones aparezcan, y de que si se produce una reacción alérgica sistémica deben suspender el tratamiento y acudir rápidamente al médico.

Debe reconsiderarse el tratamiento si después de un año los pacientes continúan sin responder al mismo.

Las personas con reacciones alérgicas al IGF-1 inyectado, que presenten niveles elevados de IGF- 1 en sangre después de la inyección o no respondan al tratamiento sin una causa justificada, pueden estar produciendo anticuerpos contra el IGF-1 inyectado. Esto puede ocurrir a través de la producción de IgE anti IGF- 1, anticuerpos de sostenimiento o anticuerpos neutralizantes, respectivamente. En tales casos se debe considerar la prueba de determinación de anticuerpos.

Excipientes:

INCRELEX contiene 9 mg/ml de alcohol bencílico como conservante.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones tóxicas y anafilactoides en lactantes y en niños de hasta 3 años de edad.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, lo que se considera esencialmente exento de sodio.

Trazabilidad

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de reacciones adversas se han extraído de un total de 413 pacientes de ensayos clínicos con IGFD primario grave. Los datos también se recogieron a partir de la vigilancia post- comercialización.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente de los ensayos clínicos fueron cefalea (44%), hipoglucemia (28%), vómitos (26%), hipertrofia en el lugar de la inyección (17%), y otitis media (17%).

La hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal se produjo en 4 (0,96%) de los pacientes de los ensayos clínicos y aparecía en sujetos de 7-9 años no tratados

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

previamente. Durante los ensayos clínicos en otras indicaciones en un total de aproximadamente 300 pacientes, en un 8% de pacientes se recibieron notificaciones de hipersensibilidad sistémica y/o local. También hubo notificaciones de hipersensibilidad sistémica del uso post-comercialización, de los que algunos casos fueron indicativos de anafilaxis. También se recibieron notificaciones post-comercialización de reacciones alérgicas locales.

Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a mecasermina. No se observó ninguna atenuación del crecimiento como consecuencia del desarrollo de anticuerpos.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 figuran las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) notificadas durante los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Durante la utilización post-comercialización de INCRELEX se han identificado otras reacciones adversas. Debido a que estas reacciones adversas se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia (no conocida).

Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la post-comercialización
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: Hipertrofia del timo	
Trastornos del sistema inmune		No conocida: hipersensibilidad sistémica (anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema, disnea), reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección (prurito, urticaria)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes:</u> Hipoglucemia <u>Frecuentes:</u> Crisis hipoglucémica hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes:</u> Depresión, nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes:</u> Cefalea <u>Frecuentes:</u> Convulsiones, mareo, temblor <u>Poco frecuentes:</u> hipertensión intracraneal benigna	
Trastornos oculares	<u>Frecuentes:</u> Papiledema	
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Muy frecuentes:</u> otitis media <u>Frecuentes:</u> Hipoacusia, otalgia, presencia de líquido en el oído medio	
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes:</u> Murmullo cardiaco, taquicardia <u>Poco frecuentes:</u> cardiomegalia, hipertrofia ventricular, insuficiencia mitral, insuficiencia tricuspídea	

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes:</u> Síndrome de apnea del sueño, hipertrofia adenoidea, hipertrofia amigdalar, ronquidos	
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes:</u> Vómitos, dolor abdominal superior <u>Frecuentes:</u> dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes:</u> Hipertrofia cutánea, textura capilar anormal	<u>No conocida:</u> alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes:</u> artralgia, dolor en extremidades <u>Frecuentes:</u> escoliosis, mialgia	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuentes:</u> nevus melanocítico	<u>No conocida:</u> Neoplasias benignas y malignas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuentes:</u> Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes:</u> Hipertrofia del lugar de inyección, hematoma en el lugar de la inyección <u>Frecuentes:</u> dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, eritema en lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección,	

	irritación en el lugar de la inyección Poco frecuentes: erupción en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, lipohipertrofia	
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes: aumento de peso	
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Frecuentes: Insertión de tubo de timpanostomía	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias:

Ha habido notificaciones post-comercialización de desarrollo de neoplasias benignas y malignas en niños y adolescentes que han recibido tratamiento con INCRELEX. Se han notificado una variedad de distintas neoplasias malignas, incluyendo neoplasias malignas raras que habitualmente no se observan en niños (ver sección 4.3 y 4.4)

Hipersensibilidad local/sistémica

Ensayo clínico:

Durante los ensayos clínicos en otras indicaciones (en total aproximadamente 300 pacientes) el 8% de los pacientes notificaron reacciones de hipersensibilidad sistémica y/o local. Todos los casos fueron de gravedad leve o moderada y ninguno fue grave.

Como ocurre con todos los productos farmacéuticos proteicos, algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a Increlex. No se observó disminución del crecimiento como consecuencia del desarrollo de anticuerpos.

Notificaciones post-comercialización:

La hipersensibilidad sistémica incluyó síntomas como anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema y disnea. Los síntomas indicativos de anafilaxis incluyeron urticaria, angioedema y disnea. Algunos pacientes requirieron hospitalización. Tras la re-administración, los síntomas no vuelven a reproducirse en todos los pacientes. También

hubo notificaciones de reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección. Típicamente fueron prurito y urticaria.

Hipoglucemia:

De los 115 (28%) sujetos con uno o más episodios de hipoglucemia, hubo 6 pacientes que sufrieron una crisis hipoglucémica en una o más ocasiones. Generalmente, los síntomas de hipoglucemia se evitaban tomando una comida o tentempié un poco antes o después de la administración de INCRELEX.

Hipertrofia en el lugar de la inyección:

Esta reacción se produjo en 71 (17%) de los sujetos de los ensayos clínicos y generalmente se asoció con la incorrecta rotación de las inyecciones. El problema se resolvía rotando adecuadamente el lugar de inyección.

Hipertrofia amigdalár:

Esto se detectó en 38 (9%) de los sujetos, especialmente en los primeros 1 a 2 años de terapia, con un menor crecimiento amigdalár en los años siguientes.

Ronquidos:

Aparecieron normalmente durante el primer año de tratamiento, y se notificaron en 30 sujetos (7%).

Hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal:

Se produjo en 4 sujetos (0,96%); en dos sujetos INCRELEX se suspendió y no se reanudó posteriormente; en dos sujetos el evento no recurrió tras reiniciar INCRELEX a una dosis reducida. Los 4 sujetos se recuperaron del evento sin secuelas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo pharmacovigilance.colombia@ipsen.com.

CONCEPTO: Revisada la solicitud del radicado 20231033416, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación para el producto INCRELEX® 10mg/mL, principio activo mecasermina (factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) humano producido en células de *Escherichia coli* por tecnología ADN recombinante) modificación de dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, aprobación de inserto Versión EU SmPC Revisión local Feb 2023 allegado mediante radicado 20231033416 e IPP Versión EU SmPC Revisión local Feb 2023 allegado mediante radicado 20231033416.

La modificación solicitada incluye principalmente advertencias relacionadas sobre el riesgo incrementado de desarrollar neoplasias con dosificación mayor de 0.12 mg/kg dos veces al día, así como contraindicaciones en menores de edad con neoplasia activa o sospecha de la misma y recomendaciones para hacer trazabilidad del uso del producto.

La Sala considera apropiadas las modificaciones solicitadas, por lo que recomienda aprobar la solicitud del interesado.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión EU SmPC Revisión local Feb 2023 allegado mediante radicado 20231033416
- IPP Versión EU SmPC Revisión local Feb 2023 allegado mediante radicado 20231033416

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con mecasermina debe ser supervisado por un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trastornos del crecimiento.

Posología:

La dosis debe determinarse de manera individual para cada paciente. La dosis inicial recomendada de mecasermina es de 0,04 mg/kg de peso corporal dos veces al día inyectada por vía subcutánea. Si no se produce ninguna reacción adversa importante durante al menos una semana, se puede aumentar la dosis en incrementos de 0,04 mg/kg hasta un máximo de 0,12 mg/kg dos veces al día. No se deben sobrepasar dosis superiores a 0,12 mg/kg dos veces al día, ya que podría incrementar el riesgo de desarrollar neoplasia (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8).

Se puede administrar una dosis inferior si la dosis recomendada no es bien tolerada por el paciente. El éxito del tratamiento debe ser valorado en base a la velocidad de crecimiento. La dosis mínima con la cual se consigue individualmente un incremento significativo de la altura es de 0,04 mg/kg dos veces al día.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mecasermina en niños de menos de 2 años (ver sección 5.1). No se dispone de datos.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Por tanto, este medicamento no está recomendado en niños menores de 2 años.
Poblaciones especiales**

Pacientes con insuficiencia hepática:

Existen datos limitados sobre la farmacocinética de mecasermina en niños con insuficiencia hepática, en esta población específica de pacientes con IGFD primario grave. Se recomienda que la dosis se individualice para cada paciente según se describe en la posología.

Pacientes con insuficiencia renal:

Existen datos limitados sobre la farmacocinética de mecasermina en niños con insuficiencia renal, en esta población específica de pacientes con IGFD primario grave. Se recomienda que la dosis se individualice para cada paciente según se describe en la posología.

Forma de administración:

INCRELEX debe administrarse por inyección subcutánea un poco antes o después de una comida o tentempié. Si aún con una ingesta de comida adecuada se produce hipoglucemia a las dosis recomendadas, es necesario reducir la dosis. Si por cualquier motivo el paciente no pudiera comer, conviene aplazar la administración de este medicamento. Nunca debe aumentarse la dosis de mecasermina para compensar una o más dosis omitidas.

**Es conveniente ir rotando los lugares de inyección de una administración a otra.
INCRELEX no debe administrarse por vía intravenosa.**

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

**La solución debe ser transparente inmediatamente después de sacarla de la nevera.
Si la solución está turbia, o contiene partículas, no debe inyectarse.**

INCRELEX debe administrarse usando agujas y jeringas estériles desechables. Se recomienda utilizar jeringas de pequeño volumen que permitan extraer del vial la dosis prescrita con una exactitud razonable.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

INCRELEX está contraindicado en niños y adolescentes con neoplasia activa o sospecha de la misma o cualquier afección o antecedentes médicos que aumenten el riesgo de desarrollar neoplasia benigna o maligna. El tratamiento debe suspenderse si aparece algún indicio de neoplasia.

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dado que INCRELEX contiene alcohol bencílico, no debe administrarse a neonatos o recién nacidos prematuros.

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con mecasermina es necesario corregir cualquier carencia nutricional o insuficiencia tiroidea.

Neoplasias benignas y malignas:

Existe un aumento del riesgo de desarrollar neoplasias benignas y malignas en niños y adolescentes tratados con INCRELEX, ya que el IGF-1 está involucrado en el inicio y la progresión de tumores benignos y malignos.

Hay notificaciones post-comercialización de desarrollo de neoplasias benignas y malignas en niños y adolescentes que han recibido tratamiento con INCRELEX. Se han notificado una variedad de distintas neoplasias incluyendo neoplasias raras que habitualmente no se observan en niños (ver sección 4.8). El incremento del riesgo de desarrollar neoplasia puede ser mayor en pacientes que reciben INCRELEX para usos no autorizados o a dosis superiores a las recomendadas. El conocimiento actual de la biología del IGF-1 sugiere que el IGF-1 está involucrado en las neoplasias malignas en todos los órganos y tejidos. Por tanto, los médicos deben estar atentos ante cualquier signo de potencial neoplasia maligna. Si se desarrolla neoplasia maligna o benigna, se debe suspender definitivamente el tratamiento con INCRELEX y se debe buscar adecuada atención médica experimentada.

Mecasermina no es un sustituto del tratamiento con GH:

Mecasermina no debe emplearse para estimular el crecimiento de pacientes con epífisis ya cerradas. Mecasermina debe administrarse un poco antes o después de una comida o tentempié, ya que puede tener efectos hipoglucémicos similares a los de la insulina. INCRELEX no debe administrarse cuando se omite la comida o tentempié. Nunca debe aumentarse la dosis de este medicamento para compensar una o más dosis omitidas. Debe prestarse especial atención a niños pequeños, niños con antecedentes de hipoglucemia y niños con problemas para comer. Los pacientes deben evitar cualquier actividad de alto riesgo en las 2-3 horas siguientes a la administración de la dosis, especialmente al principio del tratamiento con mecasermina y hasta que se haya conseguido establecer una dosis bien tolerada de INCRELEX. Si una persona con hipoglucemia grave está inconsciente o no puede ingerir alimentos normalmente, puede necesitar una inyección de glucagón. Las personas con antecedentes de hipoglucemia grave deben tener siempre glucagón a mano. Al prescribirse por primera vez, el médico debe explicar a los padres cuáles son los signos, síntomas y tratamiento de la hipoglucemia, incluidas las inyecciones de glucagón.

En el caso de pacientes diabéticos, al usar este medicamento puede ser necesario reducir las dosis de insulina u otros medicamentos hipoglucemiantes.

Antes de empezar el tratamiento con mecasermina se recomienda realizar un ecocardiograma a todos los pacientes. También es conveniente hacer un ecocardiograma cuando el paciente termine el tratamiento. Si se observan anomalías en el ecocardiograma o el paciente presenta síntomas cardiovasculares, conviene realizar un seguimiento ecocardiográfico.

Con el uso de este medicamento se han notificado casos de hipertrofia del tejido linfático (p. ej., amigdalas) asociada con complicaciones tales como ronquidos, apnea del sueño y derrames crónicos del oído medio. Deben llevarse a cabo exploraciones de manera periódica, así como cuando aparezcan síntomas clínicos para descartar posibles complicaciones o para iniciar un tratamiento adecuado.

Al igual que ocurre con la administración terapéutica de GH, en pacientes tratados con mecasermina se han notificado casos de hipertensión intracraneal (HI) con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos. Los signos y síntomas asociados con la hipertensión intracraneal remitieron tras la interrupción del tratamiento. Conviene hacer una funduscopia al comenzar el tratamiento con mecasermina, así como periódicamente durante el transcurso del mismo y cuando aparezcan síntomas clínicos.

En pacientes que experimentan un crecimiento rápido puede producirse epifisiólisis de la cabeza femoral (con la posibilidad de derivar en necrosis avascular) y/o progresión de la escoliosis. Durante el tratamiento con mecasermina conviene tener en cuenta estas patologías, así como otros síntomas y signos que se sabe que están asociados al tratamiento con GH en general. Debe valorarse a cualquier paciente que comience a cojear o se queje de dolor en la cadera o en la rodilla.

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad, urticaria, prurito y eritema en pacientes tratados con INCRELEX. Estos casos han sido tanto sistémicos como locales en el lugar de inyección. Se ha notificado un pequeño número de casos indicativos de anafilaxis que requirieron hospitalización. Debe informarse a los padres y a los pacientes de la posibilidad de que dichas reacciones aparezcan, y de que si se produce una reacción alérgica sistémica deben suspender el tratamiento y acudir rápidamente al médico.

Debe reconsiderarse el tratamiento si después de un año los pacientes continúan sin responder al mismo.

Las personas con reacciones alérgicas al IGF-1 inyectado, que presenten niveles elevados de IGF- 1 en sangre después de la inyección o no respondan al tratamiento sin una causa justificada, pueden estar produciendo anticuerpos contra el IGF-1 inyectado. Esto puede ocurrir a través de la producción de IgE anti IGF- 1, anticuerpos

de sostenimiento o anticuerpos neutralizantes, respectivamente. En tales casos se debe considerar la prueba de determinación de anticuerpos.

Excipientes:

INCRELEX contiene 9 mg/ml de alcohol bencílico como conservante.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones tóxicas y anafilactoides en lactantes y en niños de hasta 3 años de edad.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, lo que se considera esencialmente exento de sodio.

Trazabilidad

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de reacciones adversas se han extraído de un total de 413 pacientes de ensayos clínicos con IGFD primario grave. Los datos también se recogieron a partir de la vigilancia post- comercialización.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente de los ensayos clínicos fueron cefalea (44%), hipoglucemia (28%), vómitos (26%), hipertrofia en el lugar de la inyección (17%), y otitis media (17%).

La hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal se produjo en 4 (0,96%) de los pacientes de los ensayos clínicos y aparecía en sujetos de 7-9 años no tratados previamente. Durante los ensayos clínicos en otras indicaciones en un total de aproximadamente 300 pacientes, en un 8% de pacientes se recibieron notificaciones de hipersensibilidad sistémica y/o local. También hubo notificaciones de hipersensibilidad sistémica del uso post- comercialización, de los que algunos casos fueron indicativos de anafilaxis. También se recibieron notificaciones post-comercialización de reacciones alérgicas locales.

Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a mecasermina. No se observó ninguna atenuación del crecimiento como consecuencia del desarrollo de anticuerpos.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 figuran las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) notificadas durante los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Durante la utilización post-comercialización

de INCRELEX se han identificado otras reacciones adversas. Debido a que estas reacciones adversas se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia (no conocida).

Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la post-comercialización
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: Hipertrofia del timo	
Trastornos del sistema inmune		No conocida: hipersensibilidad sistémica (anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema, disnea), reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección (prurito, urticaria)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes:</u> Hipoglucemia <u>Frecuentes:</u> Crisis hipoglucémica hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes:</u> Depresión, nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes:</u> Cefalea <u>Frecuentes:</u> Convulsiones, mareo, temblor <u>Poco frecuentes:</u> hipertensión intracraneal benigna	
Trastornos oculares	<u>Frecuentes:</u> Papiledema	
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Muy frecuentes:</u> otitis media <u>Frecuentes:</u> Hipoacusia, otalgia, presencia de líquido en el oído medio	
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes:</u> Murmullo cardiaco, taquicardia <u>Poco frecuentes:</u> cardiomegalia, hipertrofia ventricular, insuficiencia mitral, insuficiencia tricuspídea	

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes:</u> Síndrome de apnea del sueño, hipertrofia adenoidea, hipertrofia amigdalár, ronquidos	
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes:</u> Vómitos, dolor abdominal superior <u>Frecuentes:</u> dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes:</u> Hipertrofia cutánea, textura capilar anormal	<u>No conocida:</u> alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes:</u> artralgia, dolor en extremidades <u>Frecuentes:</u> escoliosis, mialgia	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuentes:</u> nevus melanocítico	<u>No conocida:</u> Neoplasias benignas y malignas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuentes:</u> Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes:</u> Hipertrofia del lugar de inyección, hematoma en el lugar de la inyección <u>Frecuentes:</u> dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, eritema en lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección,	

NNIMB
3-06-16

	irritación en el lugar de la inyección <u>Poco frecuentes:</u> erupción en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, lipohipertrofia	
Exploraciones complementarias	<u>Poco frecuentes:</u> aumento de peso	
Procedimientos médicos y quirúrgicos	<u>Frecuentes:</u> Inserción de tubo de timpanostomía	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias:

Ha habido notificaciones post-comercialización de desarrollo de neoplasias benignas y malignas en niños y adolescentes que han recibido tratamiento con INCRELEX. Se han notificado una variedad de distintas neoplasias malignas, incluyendo neoplasias malignas raras que habitualmente no se observan en niños (ver sección 4.3 y 4.4)

Hipersensibilidad local/sistémica

Ensayo clínico:

Durante los ensayos clínicos en otras indicaciones (en total aproximadamente 300 pacientes) el 8% de los pacientes notificaron reacciones de hipersensibilidad sistémica y/o local. Todos los casos fueron de gravedad leve o moderada y ninguno fue grave.

Como ocurre con todos los productos farmacéuticos proteicos, algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a Increlex. No se observó disminución del crecimiento como consecuencia del desarrollo de anticuerpos.

Notificaciones post-comercialización:

La hipersensibilidad sistémica incluyó síntomas como anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema y disnea. Los síntomas indicativos de anafilaxis incluyeron urticaria, angioedema y disnea. Algunos pacientes requirieron hospitalización. Tras la re-administración, los síntomas no vuelven a reproducirse en

todos los pacientes. También hubo notificaciones de reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección. Típicamente fueron prurito y urticaria.

Hipoglucemia:

De los 115 (28%) sujetos con uno o más episodios de hipoglucemia, hubo 6 pacientes que sufrieron una crisis hipoglucémica en una o más ocasiones. Generalmente, los síntomas de hipoglucemia se evitaban tomando una comida o tentempié un poco antes o después de la administración de INCRELEX.

Hipertrofia en el lugar de la inyección:

Esta reacción se produjo en 71 (17%) de los sujetos de los ensayos clínicos y generalmente se asoció con la incorrecta rotación de las inyecciones. El problema se resolvía rotando adecuadamente el lugar de inyección.

Hipertrofia amigdalal:

Esto se detectó en 38 (9%) de los sujetos, especialmente en los primeros 1 a 2 años de terapia, con un menor crecimiento amigdalal en los años siguientes.

Ronquidos:

Aparecieron normalmente durante el primer año de tratamiento, y se notificaron en 30 sujetos (7%).

Hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal:

Se produjo en 4 sujetos (0,96%); en dos sujetos INCRELEX se suspendió y no se reanudó posteriormente; en dos sujetos el evento no recurrió tras reiniciar INCRELEX a una dosis reducida. Los 4 sujetos se recuperaron del evento sin secuelas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo pharmacovigilance.colombia@ipsen.com.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. FLU-SURE T® SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20050754
Radicado : 2017098421
Fecha : 14/07/2017
Interesado : ESPE CIALIDADES OFTALMOLOGICAS S.A

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado para que a la luz del estado del arte justifique con evidencia clínica la asociación del producto de la referencia en las indicaciones solicitadas en los diferentes grupos etarios.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. ULTOMIRIS 100 mg/mL, solución para infusión Intravenosa

Expediente : 20224196
Radicado : 20221038475
Fecha : 29/03/2022
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del Concepto emitido en el Acta 13 de 2022 numeral 3.1.2.3., en el sentido de emitir un concepto respecto a la indicación "Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos que pesan 10 kg o más con HPN: (Hemoglobinuria paroxística nocturna)", considerando, la aprobación previa en el concepto favorable emitido en el acta 12 del 2019 numeral 3.1.2.4. y la Resolución 2019050346 del 7 de noviembre de 2019.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar que están aprobadas las siguientes indicaciones:

Tratamiento de pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) con un peso corporal igual o superior a 10 kg.

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Conceptuada en Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4.

Y la indicación de Miastenia Gravis Generalizada (gMG) se encuentra requerida en el Acta No. 13 DE 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.3.

3.8.2. HUMIRA® AC

Expediente : 20108951
Radicado : 20221227298
Fecha : 29/09/2022
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos

Solicitud:

El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.6.9. en lo que respecta a que la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.9., en el sentido que recomienda la aprobación:

Composición: Cada mL contiene 100 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos

Artritis Reumatoide:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMES). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMES.

Artritis temprana.

Espondilitis Anquilosante:

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis Psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Enfermedad de Crohn: En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. HUMIRA®AC ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. HUMIRA®AC induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, HUMIRA®AC reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o

azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveitis: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. HUMIRA®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Uveitis Pediátrica

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate).

Colitis ulcerativa pediátrica

HUMIRA®AC está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 5 años de edad y mayores, con colitis ulcerativa activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6- MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

Contraindicaciones:

HUMIRA®AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a HUMIRA®AC o a cualquiera de sus excipientes.

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

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab.

Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores

que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con HUMIRA®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con HUMIRA®AC antes de comenzar la terapia (Ver Infecciones Oportunistas).

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con HUMIRA®AC.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con HUMIRA®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de HUMIRA®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con HUMIRA®AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con HUMIRA®AC.

Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con HUMIRA®AC.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA®AC, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA®AC en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con HUMIRA®AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben HUMIRA®AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos

persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con HUMIRA®AC. + Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica.

Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de HUMIRA®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de HUMIRA®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes preexistentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes.

Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6- mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6- mercaptopurina y HUMIRA®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con HUMIRA®AC.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon.

Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de HUMIRA®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de HUMIRA®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben HUMIRA®AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con HUMIRA®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otra interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con HUMIRA®AC.

Los pacientes que se tratan con HUMIRA®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

HUMIRA®AC no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otros antagonistas del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben HUMIRA

HUMIRA®AC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). HUMIRA®AC está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con HUMIRA®AC debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con HUMIRA®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con HUMIRA®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con HUMIRA®AC, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Reacciones Adversas Experiencia en estudios clínicos

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 7 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones.

Tabla 7: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	(incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico,

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular,

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	sangre) Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común Poco común	Hematuria, insuficiencia renal Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común Común Poco común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección) Dolor en el pecho, Edema. Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveitis

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones adversas específicas Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección. En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis). Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58.4 paciente-año durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con uveítis.

No se observaron neoplasias en 93 pacientes pediátricos con una exposición de 65.3 paciente-año durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con colitis ulcerativa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de HUMIRA®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ ULN ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira- tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

En el estudio controlado de Fase 3 de Humira en pacientes con colitis ulcerativa pediátrica (N=93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N=31) y una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N=32), después de una dosificación de inducción ajustada al peso corporal de 2.4 mg/kg (máximo 160 mg) en la Semana 0 y Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=63), o una dosis de inducción de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) a la Semana 0, placebo a la Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=30), las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.1% (1/93) de pacientes.

No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en los estudios de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6- mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Experiencia Postcomercialización

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 8: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas (**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

Interacciones:

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de

concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

La administración concurrente de bloqueadores de TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, en comparación con los bloqueadores del TNF solos. Esta combinación no ha demostrado mayor beneficio clínico. No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y abatacept.

La administración concurrente de anakinra (un antagonista de interleucina- 1) y otro agente bloqueador de TNF se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones graves, un mayor riesgo de neutropenia y ningún beneficio adicional. Por lo tanto, No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y anakinra.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

No existe interferencia conocida entre adalimumab y las pruebas de laboratorio.

Embarazo y lactancia Embarazo

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos cynomolgus a dosis hasta de 100 mg/Kg (373 veces el área bajo la curva (ABC) humano cuando se administraron 40 mg SC) por vía subcutánea (SC) el cual no reveló evidencia de daño fetal asociado con adalimumab.

En un estudio prospectivo de registro de exposición durante el embarazo, 257 mujeres con AR o EC fueron tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR (Artritis reumatoidea) o EC (Enfermedad de Crohn) no tratadas con adalimumab fueron enroladas.

No se presentaron diferencias significativas en las tasas generales del criterio de valoración primario del estudio o defectos de nacimiento mayores (Odds Ratio ajustado 0,84%, Intervalo de confianza (CI) 0,34, 2,05) así como para los criterios de valoración secundarios del estudio los cuales incluyeron defectos de nacimiento

menores, aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones serias u oportunistas. No se reportaron mortinatalidad o neoplasias.

Este estudio no puede descartar de manera confiable si existe una asociación entre el adalimumab y los defectos congénitos mayores debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluido el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado.

Adicionalmente, la información de vigilancia post mercadeo no establece la presencia de riesgos asociados al medicamento.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto

No se conocen los efectos de adalimumab en el trabajo de parto o parto.

Lactancia

Información limitada incluida en literatura publicada, indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0.1% a 1% del nivel de suero maternal. Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas G ingeridas por vía oral, efectos sistémicos del adalimumab sobre un infante en lactancia materna son improbables. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberían ser considerados junto con la necesidad clínica de adalimumab de la madre, así como cualquier potencial efecto adverso sobre el lactante, de adalimumab o desde las condiciones subyacentes de la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas No aplica.

Sobredosis

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de adalimumab en humanos.

No se ha observado toxicidad dosis limitante durante los ensayos clínicos con adalimumab. En los ensayos clínicos se administró a los pacientes dosis múltiples hasta de 10 mg/Kg sin evidencia de toxicidad dosis limitante. En el caso de sobredosificación, se recomienda controlar al paciente en caso de signos o síntomas

de reacciones adversas o efectos e instituir inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

Vía de administración: Subcutánea. Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas (opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de HUMIRA®AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA®AC. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El régimen de dosificación de inducción recomendado de HUMIRA®AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6- mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la dosis. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa

Acta No. 08 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15. Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con Humira en monoterapia

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La dosis de HUMIRA®AC recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 1. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Humira no ha sido estudiado en pacientes con AIJp poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde los 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis es basada en el peso corporal (Tabla 2). HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con Artritis da con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
15 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes con enfermedad de Crohn desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 3. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4
<40 Kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Algunos pacientes se pueden beneficiar al incrementar la dosis si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o hay una respuesta inadecuada con la dosificación de mantenimiento.

- <40 kg: 20 mg cada semana
- 40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn Psoriasis en Placa Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Peso del Paciente	Régimen de dosis
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas.
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas.

Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo. Si está indicada la continuación del tratamiento con HUMIRA®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en niños menores de 4 años en esta indicación. Uveitis Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con Uveitis crónica no infecciosa con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate), está basada en el peso corporal (Tabla 5). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

HUMIRA®AC puede ser usado en combinación con metrotexato o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Tabla 5. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con Uveitis

Peso del paciente	Régimen de Dosis
<30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

Cuando HUMIRA®AC es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 2 años. Colitis ulcerativa pediátrica

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 5 a 17 años de edad con colitis ulcerativa está basada en el peso corporal (Tabla 6). Humira se administra vía inyección subcutánea. Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 6. Dosis de Humira para colitis ulcerativa pediátrica.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la
<40 Kg	• 80 mg en la semana 0 y • 40 mg en la semana 2	• 40 mg en semanas alternas o • 20 mg cada semana
≥40 Kg	• 160 mg en la semana 0 y • 80 mg en la semana 2	• 80 mg en semanas alternas o • 40 mg cada semana

***Los pacientes pediátricos que cumplen 18 años de edad utilizando Humira deben continuar con su dosis de mantenimiento prescrita.**

La terapia continuada más allá de 8 semanas debe considerarse cuidadosamente en pacientes que no muestran signos de respuesta dentro de este período de tiempo.

Los pacientes que experimentan una reagudización de la enfermedad después de iniciar la terapia de mantenimiento pueden beneficiarse de una dosis única de reinducción de 80 mg (< 40 kg) o 160 mg ($\geq$) 40 kg), seguido de dosificación de mantenimiento.

No hay uso relevante de Humira en esta indicación, en niños menores a 5 años.
Preparación de HUMIRA®AC

HUMIRA®AC debe utilizarse según la guía y supervisión médica. Los pacientes pueden autoinyectarse HUMIRA®AC si su médico determina su conveniencia y con seguimiento médico, si es necesario, después de entrenamiento adecuado en las técnicas de inyección subcutánea.

Los sitios de autoinyección incluyen el muslo o el abdomen. Deben rotarse los sitios de inyección. Las nuevas inyecciones nunca deberán aplicarse en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

Antes de su administración, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

HUMIRA®AC no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Todo producto no utilizado o el material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Dosificación en poblaciones especiales Pediatría

HUMIRA®AC no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con HUMIRA®AC en pacientes pediátricos para otras indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis pediátrica en placa pediátrica, uveitis pediátrica y colitis ulcerativa pediátrica.

Geriatría

Del número total de sujetos en los estudios clínicos llevados a cabo con HUMIRA®AC, el 9.4% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente 2.0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la

Acta No. 08 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Para esta población no se requieren ajustes en la dosificación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10 8.1.13.0.N30

Inserto Versión CCDS 033207020; Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20221227298

IPP CCDS 03320720, Julio 2020 00917-PI allegado mediante radicado No. 20221227298

Aprobar PGR versión 16.0 del producto HUMIRA. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.9. UNIRS

3.9.1. TIROFIBÁN

Radicado : 2022127081

Fecha : 20/12/2022

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202224000452961 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Tirofiban, forma farmacéutica solución inyectable y concentración 50 #mcg/mL, 0,25 mg/mL:

- Indicación:

En combinación con heparina, está indicado para pacientes con angina inestable o infarto al miocardio / síndrome coronario agudo sin elevación del st (scasest), para prevenir eventos cardíacos isquémicos y también está indicado para pacientes con síndromes coronarios isquémicos que se les realizará angioplastia coronaria o aterectomía para prevenir complicaciones cardíacas isquémicas relacionadas con el cierre abrupto de la arteria coronaria tratada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al concepto del Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte, numeral 3.9.9.

Siendo las 16:00 del 20 de Marzo de 2024, se da por terminada la sesión

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ
MARTÍNEZ
Miembro SEMNNIMB

MARÍA TERESA TRIANA TRIANA
Miembro SEMNNIMB

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB (E)
31 ENERO DE 2024 AL 1 FEBRERO DE 2024 Y
DEL 20 AL 22 DE FEBRERO DE 2024

LIGIA LORENA RODRÍGUEZ MUÑOZ
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB (E)
14 Y 20 DE MARZO DE 2024

Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16