



**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 15 DE 2022**

SESIÓN ORDINARIA DEL 09, 10 Y 11 DE NOVIEMBRE DE 2022

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 Producto Nuevo**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 14 de 2022 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 MAVIRET

Expediente : 20224403
Radicado : -bnm.-
Fecha : 30/03/2022
Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100mg de glecaprevir, 40mg de pibrentasvir

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Maviret está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años con infección crónica por el virus de la hepatitis c (hcv) genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6

Contraindicaciones

MAVIRET está contraindicado:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C)
- Uso concomitante con medicamentos que contienen atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatrán etexilato, productos con etinilestradiol e inductores potentes de la gp-P y el CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan [Hypericum perforatum], fenobarbital, fenitoína y primidona

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Precauciones y Advertencias

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Se han informado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (HBV), algunos de los cuales resultaron en insuficiencia hepática o muerte, durante el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el HCV en pacientes coinfectados con HBV/HCV. La reactivación del HBV se caracteriza por un aumento abrupto en la replicación del HBV que se manifiesta como un aumento en el nivel sérico de DNA del HBV.

En pacientes con infección resuelta por HBV (HBsAg negativo y anti-HBc positivo), puede ocurrir la reaparición de HbsAg. La reactivación del HBV suele ir seguida de pruebas de función hepática anormales, es decir, aumentos en los niveles de aminotransferasa y/o bilirrubina.

Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar exámenes de detección del HBV en todos los pacientes. Los pacientes coinfectados con HBV/HCV, incluidos aquellos con infección previa por HBV, tienen riesgo de reactivación del HBV y, por lo tanto, deben ser vigilados y tratados de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Efectos potenciales de eliminación del HCV mediante antivirales de acción directa (DAA) (efecto terapéutico de clase)

Los pacientes pueden experimentar una mejoría de la función hepática con el tratamiento del HCV, lo que resulta en una mejoría del metabolismo de la glucosa por parte del hígado. En pacientes diabéticos, esto podría conducir a un mejor control de la glucosa. Se han informado casos raros de hipoglucemia sintomática con el uso de los DAA del HCV. Por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos para determinar si se requiere un ajuste de dosis del medicamento antidiabético.

Reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

La evaluación de seguridad para MAVIRET en sujetos con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se derivó de estudios de fase 2 y 3 de registro que evaluaron aproximadamente 2,300 sujetos adultos infectados con el HCV genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 que recibieron MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas.

La proporción general de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue de 0.1% para sujetos que recibieron MAVIRET.

En los estudios clínicos de fase 2 y 3, las reacciones adversas (eventos adversos evaluados como posiblemente relacionados por el médico del estudio) más frecuentes (que se

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



produjeron en al menos el 10% de los sujetos) fueron dolor de cabeza y fatiga en sujetos tratados con MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas.

Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron 8, 12 o 16 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron dolor de cabeza (13.2%), fatiga (11.4%) y náuseas (7.6%). En los sujetos que recibieron MAVIRET, que experimentaron reacciones adversas, el 80% tuvo una reacción adversa de gravedad leve (Grado 1). En el estudio controlado con placebo, estas reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con placebo en comparación con sujetos tratados con MAVIRET. En el estudio controlado con activo, las reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con sofosbuvir y daclatasvir en comparación con sujetos tratados con MAVIRET.

No hubo diferencias en la seguridad general para los sujetos que recibieron MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas. El tipo y gravedad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables a los observados en sujetos sin cirrosis.

Reacciones adversas en sujetos adultos con insuficiencia renal grave, incluidos sujetos en diálisis.

Se evaluó la seguridad de MAVIRET en sujetos con enfermedad renal crónica (etapa 4 o etapa 5, incluidos los sujetos en diálisis) e infección crónica por HCV genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) en 104 sujetos (EXPEDITION-4). Las reacciones adversas más frecuentes fueron prurito y fatiga en sujetos tratados con MAVIRET durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron 12 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron prurito (17.3%), fatiga (11.5%), náuseas (8.7%), astenia (6.7%) y dolor de cabeza (5.8%). En sujetos tratados con MAVIRET que informaron una reacción adversa, el 55% tuvo reacciones adversas de gravedad leve. Ningún sujeto experimentó una reacción adversa seria. La proporción de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 1.9%. Reacciones adversas en sujetos adultos coinfectados con HCV/HIV-1

El perfil de seguridad general en sujetos coinfectados con HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2) fue similar al observado en sujetos monoinfectados con HCV.

Reacciones adversas en sujetos adultos con trasplante de hígado o riñón Se evaluó la seguridad de MAVIRET en 100 receptores de trasplante de hígado o riñón con infección crónica por HCV genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 sin cirrosis (MAGELLAN-2). El perfil de seguridad general en los receptores de trasplante fue comparable al observado en sujetos en los estudios de fase 2 y 3. Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron MAVIRET durante 12 semanas fueron dolor de cabeza (17%), fatiga (16%), náuseas (8%) y prurito (7%). En sujetos tratados con MAVIRET que informaron una reacción adversa, el 81% tuvo reacciones adversas de gravedad leve. El dos por ciento de los sujetos experimentaron una reacción adversa seria y ningún sujeto suspendió

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas.

Reacciones adversas en personas que se inyectan drogas (PWID por sus siglas en inglés) y aquellas que reciben tratamiento asistido por medicamentos (MAT por sus siglas en inglés) para el trastorno por consumo de opioides.

La seguridad de MAVIRET en PWID y aquellos en MAT con infección por VHC GT 1-6 se basa en datos de ensayos de Fase 2 y 3 en los que 62 sujetos identificados como actuales / recientes PWID (definido como uso auto-informado de drogas inyectables en los últimos 12 meses antes de comenzar con MAVIRET), 959 sujetos identificados como ex PWID (definido como uso auto-informado de drogas inyectables más de 12 meses antes de comenzar TRADENAME) y 3282 sujetos informaron que no usaron drogas inyectables (no PWID); 225 sujetos informaron el uso concomitante de MAT para el trastorno por consumo de opioides, y 4098 sujetos informaron que no usaban MAT.

La seguridad general de MAVIRET fue similar entre los sujetos que se autoidentificaron como actuales / recientes PWID, los que fueron PWID y los que no informaron antecedentes de uso de drogas inyectables. La seguridad de MAVIRET también fue similar entre los sujetos que informaron MAT concomitante para el trastorno por uso de opioides y los que no informaron el uso de MAT.

Reacciones adversas en sujetos adolescentes

La seguridad de MAVIRET en adolescentes infectados con HCV GT1-6 se basa en los datos de un estudio de etiqueta abierta de fase 2/3 en 47 sujetos de 12 años a menos de 18 años tratados con MAVIRET durante 8 a 16 semanas (DORA-Parte 1). Las reacciones adversas observadas fueron comparables con las observadas en estudios clínicos de MAVIRET en adultos.

Elevaciones de bilirrubina en suero

Se observaron aumentos en la bilirrubina total de al menos 2 veces el límite superior normal (ULN) en el 1% de los sujetos relacionados con la inhibición mediada por glecaprevir de los transportadores de bilirrubina y el metabolismo. Las elevaciones de bilirrubina fueron asintomáticas, transitorias y típicamente ocurrieron temprano durante el tratamiento. Las elevaciones de bilirrubina fueron predominantemente indirectas y no se asociaron con elevaciones de ALT.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de glecaprevir/pibrentasvir. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por un número incierto de la población, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos del sistema inmunitario: angioedema
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

Interacciones

Potencial de que MAVIRET afecte a otros medicamentos

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3. La coadministración con MAVIRET puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3. Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3^a, CYP1A2 y uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1^a1. No se esperan interacciones significativas cuando se coadministra MAVIRET con sustratos de CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT1A4.

Si MAVIRET se coadministra con un antagonista de la vitamina K, se recomienda una estrecha vigilancia de la INR. Esto se debe a cambios en la función hepática durante el tratamiento con MAVIRET.

Potencial para que otros medicamentos afecten MAVIRET.

Glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de P-gp y/o BCRP. Glecaprevir es un sustrato de OATP1B1/3. La coadministración de MAVIRET con medicamentos que inhiben la P-gp hepática, BCRP u OATP1B1/3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y/o pibrentasvir.

La coadministración de MAVIRET con medicamentos que inducen P-gp/CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras posibles

La Tabla 3 proporciona el efecto de la coadministración de MAVIRET en las concentraciones de medicamentos concomitantes y el efecto de los medicamentos concomitantes en glecaprevir y pibrentasvir (ver CONTRAINDICACIONES para medicamentos que están contraindicados con MAVIRET). Todos los estudios de interacciones medicamentosas fueron realizados en adultos.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas potencialmente significativas identificadas en estudios de interacción medicamentosa que pueden requerir alteración de la dosis

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre concentración	Observaciones clínicas
Antiarrítmicos:		
Digoxina	↑ digoxina	La dosis de digoxina debe reducirse en un 50% cuando se coadministre con MAVIRET.
Anticoagulantes:		
Etexilato de dabigatrán	↑ dabigatrán	No se recomienda la coadministración.
Anticonvulsivos:		
Carbamazepina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Productos que contienen etinil estradiol:		
Medicamentos que contienen etinil estradiol, como anticonceptivos orales combinados	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración de MAVIRET con productos que contienen etinil estradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT y no se recomienda.
Productos a base de hierbas:		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Agentes antivirales del HIV:		
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la coadministración.
Efavirenz	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto
		terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:		
Pravastatina Rosuvastatina	↑ pravastatina ↑ rosuvastatina	La dosis de pravastatina debe reducirse en un 50% y la dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg diarios cuando se coadministre con MAVIRET.
Atorvastatina Lovastatina Simvastatina	↑ atorvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se recomienda el uso concomitante. Considere tratamientos alternativos, como pravastatina o rosuvastatina.
Inmunosupresores:		
Ciclosporina	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda el uso de MAVIRET en pacientes que requieren dosis estables de ciclosporina > 100 mg por día.
↑= aumento; ↓= disminución; ↔= sin efecto. Ver también PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Tablas 6 y 7.		

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con MAVIRET

No es necesario ajustar la dosis cuando se coadministra MAVIRET con los siguientes medicamentos: abacavir, amlodipina, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, losartán, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona u otros anticonceptivos solo para progestina,

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



omeprazol, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato, tolbutamida y valsartán.

Poblaciones especiales

Raza/etnicidad

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en función de la raza o el origen étnico.

Sexo/peso

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en función del sexo o el peso corporal.

Pacientes pediátricos No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en adolescentes de 12 años y mayores. Las exposiciones de glecaprevir y pibrentasvir en adolescentes fueron comparables a las observadas en adultos en los estudios de fase 2/3. La farmacocinética de glecaprevir y pibrentasvir no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes geriátricos. El análisis farmacocinético poblacional en sujetos infectados con HCV mostró que dentro del rango de edad (12 a 88 años) analizado, la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a glecaprevir o pibrentasvir.

Insuficiencia renal

El AUC de glecaprevir y pibrentasvir aumentó $\leq 56\%$ en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia renal leve, moderada, grave o en etapa terminal que no estaban en diálisis en comparación con sujetos con función renal normal. El AUC de glecaprevir y pibrentasvir fue similar con y sin diálisis ($\leq 18\%$ de diferencia) en sujetos no infectados con HCV dependientes de diálisis. En el análisis farmacocinético poblacional de sujetos infectados con HCV, se observó un AUC 86% mayor de glecaprevir y un 54% mayor de pibrentasvir en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal, con o sin diálisis, en comparación con sujetos con función renal normal.

En general, los cambios en las exposiciones de MAVIRET en sujetos infectados con HCV con insuficiencia renal con o sin diálisis no fueron clínicamente significativos.

Insuficiencia hepática

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



A la dosis clínica, en comparación con sujetos no infectados con HCV con función hepática normal, el AUC de glecaprevir fue 33% mayor en los sujetos con Child-Pugh A, 100% mayor en los sujetos con Child- Pugh B y aumentó a 11 veces en los sujetos con Child- Pugh C. El AUC de pibrentasvir fue similar en sujetos con Child-Pugh A, 26% mayor en sujetos con Child- Pugh B y 114% más alta en sujetos con Child-Pugh C.

El análisis farmacocinético poblacional demostró que después de la administración de MAVIRET en sujetos infectados con HCV con cirrosis compensada, la exposición de glecaprevir fue aproximadamente el doble y la exposición a pibrentasvir fue similar a los sujetos infectados con HCV no cirróticos.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Dosis recomendada en adultos y adolescentes de 12 años o más

Las Tablas 1 y 2 proporcionan la duración recomendada del tratamiento con MAVIRET en función de la población de pacientes en pacientes mono infectados con HCV y coinfectados con HCV/HIV- 1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) y con o sin insuficiencia renal, incluidos los pacientes que reciben diálisis.

Tabla 1. Duración recomendada para pacientes sin tratamiento previo.

Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 semanas	8 semanas

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes con experiencia en tratamiento

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin Cirrosis	Cirrosis
Sin experiencia previa a Inhibidor de NS5A* GT 1, 2, 4, 5, 6	8 semanas	12 semanas
Inhibidor de NS5A- Con experiencia en tratamiento GT 1, 2, 4, 5, 6	16 semanas	16 semanas
GT 3 (cualquier experiencia)		
* experiencia con PR, SOF + PR, SOF + R, SMV + SOF, SMV + PR, TVR + PR o BOC + PR.		
SOF: Sofosbuvir; PR: Esquemas que contienen interferón, interferón pegilado y ribavirina; R: Ritonavir; SMV: Simeprevir; TVR: Elaprevir; BOC: Boceprevir		

Dosis recomendada en adultos y adolescentes de 12 años o más que pesen al menos 45kg.

Las tabletas de MAVIRET son una combinación de dosis fijas de glecaprevir 100mg y pibrentasvir 40mg.

La dosis oral recomendada de MAVIRET es de 300 mg/120 mg (tres tabletas de glecaprevir 100 mg / pibrentasvir 40 mg) una vez al día consumidas al mismo tiempo con los alimentos

Dosis omitida

Si se olvida una dosis y es:

- Menos de 18 horas de la hora habitual en que se debería haber tomado MAVIRET: aconseje al paciente que tome la dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Más de 18 horas de la hora habitual en que se debería haber tomado MAVIRET: aconseje al paciente que no tome la dosis omitida y que tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Administración en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). MAVIRET no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluso los pacientes en diálisis.

Uso pediátrico

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en adolescentes mayores de 12 años

La seguridad y la efectividad de MAVIRET en pacientes menores de 12 años de edad no se han establecido.

Uso geriátrico

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes geriátricos. En estudios clínicos de MAVIRET, 328 sujetos tenían 65 años o más y 47 sujetos tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los sujetos geriátricos y más jóvenes.

Pacientes trasplantados de hígado o riñón

MAVIRET puede usarse durante 12 semanas en receptores de trasplante de hígado o riñón. Se debe considerar una duración de tratamiento de 16 semanas en pacientes trasplantados para los que actualmente está indicada una duración de tratamiento más larga que para pacientes no trasplantados (ver Tabla 2 en DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario nuevo
- Inserto Versión CCDS05151020 allegado mediante radicado No. 20221039611
- Información para Prescribir Versión CCDS05151020 allegado mediante radicado No. 20221039611
- Plan de gestión de riesgo

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100mg de glecaprevir, 40mg de pibrentasvir

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Maviret está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años con infección crónica por el virus de la hepatitis c (hcv) genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6

Contraindicaciones

MAVIRET está contraindicado:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C)
- Uso concomitante con medicamentos que contienen atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatrán etexilato, productos con etinilestradiol e inductores potentes de la gp-P y el CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan [Hypericum perforatum], fenobarbital, fenitoína y primidona)

Precauciones y Advertencias

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Se han informado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (HBV), algunos de los cuales resultaron en insuficiencia hepática o muerte, durante el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el HCV en pacientes coinfectados con HBV/HCV. La reactivación del HBV se caracteriza por un aumento abrupto en la replicación del HBV que se manifiesta como un aumento en el nivel sérico de DNA del HBV.

En pacientes con infección resuelta por HBV (HBsAg negativo y anti-HBc positivo), puede ocurrir la reaparición de HbsAg. La reactivación del HBV suele ir seguida de pruebas de función hepática anormales, es decir, aumentos en los niveles de aminotransferasa y/o bilirrubina.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar exámenes de detección del HBV en todos los pacientes. Los pacientes coinfectados con HBV/HCV, incluidos aquellos con infección previa por HBV, tienen riesgo de reactivación del HBV y, por lo tanto, deben ser vigilados y tratados de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Efectos potenciales de eliminación del HCV mediante antivirales de acción directa (DAA) (efecto terapéutico de clase).

Los pacientes pueden experimentar una mejoría de la función hepática con el tratamiento del HCV, lo que resulta en una mejoría del metabolismo de la glucosa por parte del hígado. En pacientes diabéticos, esto podría conducir a un mejor control de la glucosa. Se han informado casos raros de hipoglucemia sintomática con el uso de los DAA del HCV. Por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos para determinar si se requiere un ajuste de dosis del medicamento antidiabético.

Reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

La evaluación de seguridad para MAVIRET en sujetos con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se derivó de estudios de fase 2 y 3 de registro que evaluaron aproximadamente 2,300 sujetos adultos infectados con el HCV genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 que recibieron MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas.

La proporción general de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue de 0.1% para sujetos que recibieron MAVIRET.

En los estudios clínicos de fase 2 y 3, las reacciones adversas (eventos adversos evaluados como posiblemente relacionados por el médico del estudio) más frecuentes (que se produjeron en al menos el 10% de los sujetos) fueron dolor de cabeza y fatiga en sujetos tratados con MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas.

Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron 8, 12 o 16 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron dolor de cabeza (13.2%), fatiga (11.4%) y náuseas (7.6%). En los sujetos que recibieron MAVIRET, que experimentaron reacciones adversas, el 80% tuvo una reacción adversa de gravedad leve (Grado 1). En el estudio controlado con placebo, estas reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con placebo en comparación con sujetos tratados con MAVIRET. En el estudio controlado con activo, las reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con sofosbuvir y daclatasvir en comparación con sujetos tratados con MAVIRET.

No hubo diferencias en la seguridad general para los sujetos que recibieron MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas. El tipo y gravedad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables a los observados en sujetos sin cirrosis.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reacciones adversas en sujetos adultos con insuficiencia renal grave, incluidos sujetos en diálisis.

Se evaluó la seguridad de MAVIRET en sujetos con enfermedad renal crónica (etapa 4 o etapa 5, incluidos los sujetos en diálisis) e infección crónica por HCV genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) en 104 sujetos (EXPEDITION-4). Las reacciones adversas más frecuentes fueron prurito y fatiga en sujetos tratados con MAVIRET durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron 12 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron prurito (17.3%), fatiga (11.5%), náuseas (8.7%), astenia (6.7%) y dolor de cabeza (5.8%). En sujetos tratados con MAVIRET que informaron una reacción adversa, el 55% tuvo reacciones adversas de gravedad leve. Ningún sujeto experimentó una reacción adversa seria. La proporción de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 1.9%. Reacciones adversas en sujetos adultos coinfectados con HCV/HIV-1

El perfil de seguridad general en sujetos coinfectados con HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2) fue similar al observado en sujetos monoinfectados con HCV.

Reacciones adversas en sujetos adultos con trasplante de hígado o riñón Se evaluó la seguridad de MAVIRET en 100 receptores de trasplante de hígado o riñón con infección crónica por HCV genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 sin cirrosis (MAGELLAN-2). El perfil de seguridad general en los receptores de trasplante fue comparable al observado en sujetos en los estudios de fase 2 y 3. Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron MAVIRET durante 12 semanas fueron dolor de cabeza (17%), fatiga (16%), náuseas (8%) y prurito (7%). En sujetos tratados con MAVIRET que informaron una reacción adversa, el 81% tuvo reacciones adversas de gravedad leve. El dos por ciento de los sujetos experimentaron una reacción adversa seria y ningún sujeto suspendió permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas.

Reacciones adversas en personas que se inyectan drogas (PWID por sus siglas en inglés) y aquellas que reciben tratamiento asistido por medicamentos (MAT por sus siglas en inglés) para el trastorno por consumo de opioides.

La seguridad de MAVIRET en PWID y aquellos en MAT con infección por VHC GT 1-6 se basa en datos de ensayos de Fase 2 y 3 en los que 62 sujetos identificados como actuales / recientes PWID (definido como uso auto-informado de drogas inyectables en los últimos 12 meses antes de comenzar con MAVIRET), 959 sujetos identificados como ex PWID (definido como uso auto-informado de drogas inyectables más de 12 meses antes de comenzar TRADENAME) y 3282 sujetos informaron que no usaron drogas inyectables (no PWID); 225 sujetos informaron el uso concomitante de MAT

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



para el trastorno por consumo de opioides, y 4098 sujetos informaron que no usaban MAT.

La seguridad general de MAVIRET fue similar entre los sujetos que se autoidentificaron como actuales / recientes PWID, los que fueron PWID y los que no informaron antecedentes de uso de drogas inyectables. La seguridad de MAVIRET también fue similar entre los sujetos que informaron MAT concomitante para el trastorno por uso de opioides y los que no informaron el uso de MAT.

Reacciones adversas en sujetos adolescentes

La seguridad de MAVIRET en adolescentes infectados con HCV GT1-6 se basa en los datos de un estudio de etiqueta abierta de fase 2/3 en 47 sujetos de 12 años a menos de 18 años tratados con MAVIRET durante 8 a 16 semanas (DORA-Parte 1). Las reacciones adversas observadas fueron comparables con las observadas en estudios clínicos de MAVIRET en adultos.

Elevaciones de bilirrubina en suero

Se observaron aumentos en la bilirrubina total de al menos 2 veces el límite superior normal (ULN) en el 1% de los sujetos relacionados con la inhibición mediada por glecaprevir de los transportadores de bilirrubina y el metabolismo. Las elevaciones de bilirrubina fueron asintomáticas, transitorias y típicamente ocurrieron temprano durante el tratamiento. Las elevaciones de bilirrubina fueron predominantemente indirectas y no se asociaron con elevaciones de ALT.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de glecaprevir/pibrentasvir. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por un número incierto de la población, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunitario: angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

Interacciones

Potencial de que MAVIRET afecte a otros medicamentos

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3. La coadministración con MAVIRET puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos que son sustratos de P-gp, BCRP,

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



OATP1B1 u OATP1B3. Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3^a, CYP1A2 y uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1^a1. No se esperan interacciones significativas cuando se coadministra MAVIRET con sustratos de CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT1A4.

Si MAVIRET se coadministra con un antagonista de la vitamina K, se recomienda una estrecha vigilancia de la INR. Esto se debe a cambios en la función hepática durante el tratamiento con MAVIRET.

Potencial para que otros medicamentos afecten MAVIRET.

Glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de P-gp y/o BCRP. Glecaprevir es un sustrato de OATP1B1/3. La coadministración de MAVIRET con medicamentos que inhiben la P-gp hepática, BCRP u OATP1B1/3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y/o pibrentasvir.

La coadministración de MAVIRET con medicamentos que inducen P-gp/CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras posibles

La Tabla 3 proporciona el efecto de la coadministración de MAVIRET en las concentraciones de medicamentos concomitantes y el efecto de los medicamentos concomitantes en glecaprevir y pibrentasvir (ver CONTRAINDICACIONES para medicamentos que están contraindicados con MAVIRET). Todos los estudios de interacciones medicamentosas fueron realizados en adultos.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas potencialmente significativas identificadas en estudios de interacción medicamentosa que pueden requerir alteración de la dosis

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre concentración	Observaciones clínicas
Antiarrítmicos:		
Digoxina	↑ digoxina	La dosis de digoxina debe reducirse en un 50% cuando se coadministre con MAVIRET.
Anticoagulantes:		
Etexilato de dabigatrán	↑ dabigatrán	No se recomienda la coadministración.
Anticonvulsivos:		
Carbamazepina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Productos que contienen etinil estradiol:		
Medicamentos que contienen etinil estradiol, como anticonceptivos orales combinados	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración de MAVIRET con productos que contienen etinil estradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT y no se recomienda.
Productos a base de hierbas:		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Agentes antivirales del HIV:		
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la coadministración.
Efavirenz	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto
		terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:		
Pravastatina Rosuvastatina	↑ pravastatina ↑ rosuvastatina	La dosis de pravastatina debe reducirse en un 50% y la dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg diarios cuando se coadministre con MAVIRET.
Atorvastatina Lovastatina Simvastatina	↑ atorvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se recomienda el uso concomitante. Considere tratamientos alternativos, como pravastatina o rosuvastatina.
Inmunosupresores:		
Ciclosporina	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda el uso de MAVIRET en pacientes que requieren dosis estables de ciclosporina > 100 mg por día.
↑= aumento; ↓= disminución; ↔= sin efecto. Ver también PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Tablas 6 y 7.		

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con MAVIRET

No es necesario ajustar la dosis cuando se coadministra MAVIRET con los siguientes medicamentos: abacavir, amlodipina, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, losartán, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona u otros anticonceptivos solo para progestina, omeprazol, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir,

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tacrolimus, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato, tolbutamida y valsartán.

Poblaciones especiales

Raza/etnicidad

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en función de la raza o el origen étnico.

Sexo/peso

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en función del sexo o el peso corporal.

Pacientes pediátricos No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en adolescentes de 12 años y mayores. Las exposiciones de glecaprevir y pibrentasvir en adolescentes fueron comparables a las observadas en adultos en los estudios de fase 2/3. La farmacocinética de glecaprevir y pibrentasvir no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes geriátricos. El análisis farmacocinético poblacional en sujetos infectados con HCV mostró que dentro del rango de edad (12 a 88 años) analizado, la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a glecaprevir o pibrentasvir.

Insuficiencia renal

El AUC de glecaprevir y pibrentasvir aumentó $\leq 56\%$ en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia renal leve, moderada, grave o en etapa terminal que no estaban en diálisis en comparación con sujetos con función renal normal. El AUC de glecaprevir y pibrentasvir fue similar con y sin diálisis ($\leq 18\%$ de diferencia) en sujetos no infectados con HCV dependientes de diálisis. En el análisis farmacocinético poblacional de sujetos infectados con HCV, se observó un AUC 86% mayor de glecaprevir y un 54% mayor de pibrentasvir en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal, con o sin diálisis, en comparación con sujetos con función renal normal.

En general, los cambios en las exposiciones de MAVIRET en sujetos infectados con HCV con insuficiencia renal con o sin diálisis no fueron clínicamente significativos.

Insuficiencia hepática

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



A la dosis clínica, en comparación con sujetos no infectados con HCV con función hepática normal, el AUC de glecaprevir fue 33% mayor en los sujetos con Child-Pugh A, 100% mayor en los sujetos con Child- Pugh B y aumentó a 11 veces en los sujetos con Child- Pugh C. El AUC de pibrentasvir fue similar en sujetos con Child-Pugh A, 26% mayor en sujetos con Child- Pugh B y 114% más alta en sujetos con Child-Pugh C.

El análisis farmacocinético poblacional demostró que después de la administración de MAVIRET en sujetos infectados con HCV con cirrosis compensada, la exposición de glecaprevir fue aproximadamente el doble y la exposición a pibrentasvir fue similar a los sujetos infectados con HCV no cirróticos.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Dosis recomendada en adultos y adolescentes de 12 años o más

Las Tablas 1 y 2 proporcionan la duración recomendada del tratamiento con MAVIRET en función de la población de pacientes en pacientes mono infectados con HCV y coinfectados con HCV/HIV- 1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) y con o sin insuficiencia renal, incluidos los pacientes que reciben diálisis.

Tabla 1. Duración recomendada para pacientes sin tratamiento previo.

Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 semanas	8 semanas

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes con experiencia en tratamiento

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin Cirrosis	Cirrosis
Sin experiencia previa a Inhibidor de NS5A* GT 1, 2, 4, 5, 6	8 semanas	12 semanas
Inhibidor de NS5A- Con experiencia en tratamiento GT 1, 2, 4, 5, 6	16 semanas	16 semanas
GT 3 (cualquier experiencia)		
* experiencia con PR, SOF + PR, SOF + R, SMV + SOF, SMV + PR, TVR + PR o BOC + PR.		
SOF: Sofosbuvir; PR: Esquemas que contienen interferón, interferón pegilado y ribavirina; R: Ritonavir; SMV: Simeprevir; TVR: Elaprevir; BOC: Boceprevir		

Dosis recomendada en adultos y adolescentes de 12 años o más que pesen al menos 45kg.

Las tabletas de MAVIRET son una combinación de dosis fijas de glecaprevir 100mg y pibrentasvir 40mg.

La dosis oral recomendada de MAVIRET es de 300 mg/120 mg (tres tabletas de glecaprevir 100 mg / pibrentasvir 40 mg) una vez al día consumidas al mismo tiempo con los alimentos

Dosis omitida

Si se olvida una dosis y es:

- Menos de 18 horas de la hora habitual en que se debería haber tomado MAVIRET: aconseje al paciente que tome la dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Más de 18 horas de la hora habitual en que se debería haber tomado MAVIRET: aconseje al paciente que no tome la dosis omitida y que tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Administración en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). MAVIRET no se recomienda en pacientes con insuficiencia

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



hepática moderada (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluso los pacientes en diálisis.

Uso pediátrico

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en adolescentes mayores de 12 años

La seguridad y la efectividad de MAVIRET en pacientes menores de 12 años de edad no se han establecido.

Uso geriátrico

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes geriátricos. En estudios clínicos de MAVIRET, 328 sujetos tenían 65 años o más y 47 sujetos tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los sujetos geriátricos y más jóvenes.

Pacientes trasplantados de hígado o riñón

MAVIRET puede usarse durante 12 semanas en receptores de trasplante de hígado o riñón. Se debe considerar una duración de tratamiento de 16 semanas en pacientes trasplantados para los que actualmente está indicada una duración de tratamiento más larga que para pacientes no trasplantados (ver Tabla 2 en DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión CCDS05151020 y la información para prescribir Versión CCDS05151020 allegados mediante radicado No. 20221039611

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 RINVOQ™ 45 mg

Expediente : 20224531
Radicado : 20221040245
Fecha : 31/03/2022
Interesado : Abbvie S.A.S

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 45mg de Upadacitinib en base anhidra.

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Colitis ulcerosa RINVOQ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Contraindicaciones:

RINVOQ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al upadacitinib o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y Advertencias

Infecciones serias

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

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

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

Tuberculosis

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

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

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

- **Reactivación viral**

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos (véase REACCIONES ADVERSAS). El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes tratados con RINVOQ en Japón. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva.

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

- **Vacunación**

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS para información sobre la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente y el uso concomitante con RINVOQ).

- **Malignidad**

El riesgo de malignidades, incluso linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma.

En un gran estudio aleatorizado con control activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas, en particular cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (NMSC), con tofacitinib (un inhibidor de JAK diferente) en comparación con los bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF).

Se observaron malignidades en estudios clínicos de RINVOQ (véase REACCIONES ADVERSAS). Se observó una tasa más alta de malignidades, conducidas por NMSC, con RINVOQ 30 mg en comparación con RINVOQ 15 mg. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma

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

- **Eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, de sus siglas en inglés)**

En un gran estudio aleatorizado con control activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de MACE, incluido infarto de miocardio (IM), con tofacitinib (un inhibidor de JAK diferente) en comparación con bloqueadores del TNF.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o cuando esté evaluando continuar con RINVOQ en pacientes que desarrollan MACE.

- **Tromboembolismo venoso**

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE) en pacientes que reciben inhibidores de JAK incluyendo RINVOQ.

En un gran estudio aleatorizado con control activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de TEV dependiente de la dosis con tofacitinib (un inhibidor de JAK diferente) en comparación con los bloqueadores del TNF.

Si se presentan características clínicas de DVT/PE, los pacientes deben ser evaluados con prontitud, seguido del tratamiento apropiado.

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Se informaron reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia y angioedema, en pacientes que recibieron RINVOQ en ensayos clínicos. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda RINVOQ e instituya la terapia adecuada (ver REACCIONES ADVERSAS).

- **Toxicidad embrionaria y fetal.**

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

- **Parámetros del laboratorio**

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

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

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dl.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

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

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluso el

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (véase REACCIONES ADVERSAS). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos.

Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

- **Productos medicinales inmunodepresores**

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

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes con artritis reumatoide tratados con RINVOQ de 15 mg en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	Placebo
	n=1035 (%)	n=1042 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	13.5	9.5
Náuseas	3.5	2.2
Tos	2.2	1.0
Pirexia	1.2	0
Incremento de Peso	1.0	0.3
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior.		

Otras reacciones adversas notificadas en <1 % de los pacientes en el grupo RINVOQ de 15 mg y a una tasa más alta que en el grupo de placebo hasta la semana 12 incluyeron neumonía, herpes zóster, herpes simple (incluye herpes oral) y candidiasis oral.

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

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento



Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre (CPK) Incremento de Alanina transaminasa (ALT) Incremento de Aspartato transaminasa (AST) Incremento de Peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

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

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Tuberculosis

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

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

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

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia de malignidad a largo plazo excluyendo cáncer de piel no melanoma (NMSC) fue del 0.8 por 100 pacientes-año para el grupo con RINVOQ de 15 mg en el programa de ensayos clínicos.

Perforaciones gastrointestinales

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Trombosis

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

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

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

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ de 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluso el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Elevaciones de la creatina-fosfoquinasa

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

Neutropenia

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

Linfopenia

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

Anemia

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

Artritis psoriásica

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Un total de 1827 pacientes con artritis psoriásica fueron tratados con upadacitinib en estudios clínicos que representan 1639.2 años-paciente de exposición, de los cuales 722 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 907 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 359 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron dos estudios controlados con placebo (640 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 635 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo hasta 24 semanas después del inicio del tratamiento.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. Durante el período de 24 semanas controlado con placebo, las frecuencias de herpes zóster y de herpes simple fueron >1% (1.1% y 1.4%, respectivamente) con RINVOQ 15 mg y 0.8% y 1.3%, respectivamente, con placebo. También se observó una mayor incidencia de acné y bronquitis en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg (1.3% y 3.9%, respectivamente) en comparación con placebo (0.3% y 2.7%, respectivamente).

Espondiloartritis axial no radiográfica

Un total de 187 pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica fueron tratados con RINVOQ 15 mg en el estudio clínico, lo que representa 116.6 pacientes-año de exposición, de los cuales 35 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad

observado en los pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Espondilitis anquilosante

Un total de 596 pacientes con espondilitis anquilosante fueron tratados con RINVOQ 15 mg en los dos estudios clínicos, lo que representa 577.3 años-paciente de exposición, de los cuales 228 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondilitis anquilosante activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dermatitis atópica

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica con RINVOQ 15 mg o 30 mg en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	Placebo
	n=899 (%)	n=906 (%)	n=902 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	22.6	25.4	16.5
Acné	9.6	15.1	2.2
Herpes simple**	4.1	8.4	1.7
Cefalea	5.6	6.3	4.3
Tos	3.2	3.0	1.4
Foliculitis	2.1	3.2	1.1
Dolor abdominal ***	2.9	2.3	0.8
Nausea	2.7	2.6	0.6
Fiebre	1.7	2.1	1.0
Influenza	2.1	1.5	0.3
Aumento de peso	1.8	1.9	0.6

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Fatiga	1.3	1.9	0.6
Herpes zóster	1.6	1.5	0.6
Urticaria	0.9	1.5	0.3
* Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores			
** Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral			
*** Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal			

Otras reacciones adversas notificadas en <1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y/o 30 mg, y en una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la Semana 16 incluyeron candidiasis oral, neumonía y cáncer de piel no melanoma.

Nota para las filiales: el siguiente texto y tabla son para los países que presentan frecuencias de reacciones adversas en la etiqueta local.

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

Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma ^d
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal ^c	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
^a Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores ^b Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral ^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal ^d Se presenta como término agrupado			

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

Reacciones Adversas Específicas

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Infecciones

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

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

Tuberculosis

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

Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

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

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

Malignidad

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

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Perforaciones gastrointestinales

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

Trombosis

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

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

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

Niveles elevados de lípidos

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

- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

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

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

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

Neutropenia

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

Linfopenia

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

Anemia

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

Población pediátrica

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

Colitis ulcerosa

Se ha estudiado el RINVOQ en pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave en un estudio clínico de fase 2b y tres estudios clínicos de fase 3 (UC-1, UC-2 y UC-

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3) aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, y en un estudio de extensión a largo plazo (véase ESTUDIOS CLÍNICOS) con un total de 1304 pacientes que representan 1821 años-paciente de exposición, de los cuales un total de 721 pacientes estuvieron expuestos durante, al menos, un año.

En los estudios de inducción (fase 2b, UC-1 y UC-2), 719 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ 45 mg, de los cuales 513 estuvieron expuestos durante 8 semanas y 127 sujetos estuvieron expuestos durante un máximo de 16 semanas.

En el estudio de mantenimiento UC-3 y el estudio de extensión a largo plazo, 285 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ de 15 mg, de los cuales 131 estuvieron expuestos durante, al menos, un año, y 291 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 137 estuvieron expuestos durante, al menos, un año.

Estudios de inducción (fase 2b, UC-1, UC-2)

Tabla 5. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ 45mg en estudios de inducción controlados con placebo

Reacción Adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg
	n = 378 (%)	n = 719 (%)
Foliculitis	0.5	2.2
Herpes simplex*	0.3	2.1
Infección de las vías respiratorias superiores*	6.9	8.3
Acné*	1.3	6.3
Sarpullido*	0.8	3.5
Pirexia	1.6	2.5
* Se presenta como término agrupado		

Otras reacciones adversas informadas en menos del 1 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y a una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la semana 8 incluyeron herpes zóster y neumonía.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Estudio de mantenimiento (UC-3)

Tabla 6. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg en el estudio de mantenimiento controlado con placebo+

Reacción Adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
	n = 245 (%)	n = 250 (%)	n = 251 (%)
Foliculitis	1.6	1.6	3.6
Gripe	1.2	2.8	3.2
Herpes simplex*	1.2	2.4	3.2
Herpes zóster*	0	4.4	4.0
Infección de las vías respiratorias superiores*	18.0	16.4	19.9
Sarpullido*	3.7	4.8	5.2
Cáncer de piel no melanoma*	0	0	1.2
*Pacientes que responden al tratamiento de inducción de 8 semanas con 45 mg de upadacitinib			
* Se presenta como término agrupado			

La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden descendente de gravedad.



Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

Clase de Órganos de Sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones y parasitosis	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes zóster ^a Herpes simplex ^a Foliculitis Gripe	Neumonía ^a
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ^a Linfopenia ^a	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia ^a Hiperlipidemia ^a	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné ^a	
		Erupción cutánea ^a	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Investigaciones		Aumento de CPK en sangre Aumento de ALT Aumento de AST	
^a Se presenta como término agrupados			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 20.7 % y del 17.5 %, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infección durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 38.4 % y del 40.6 %, respectivamente, y del 37.6 % en el grupo de placebo. La tasa de infección a largo plazo para RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 73.8 y 82.6 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

Infecciones graves

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infección grave durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 1.3 % y del 1.3 %, respectivamente. No se observaron infecciones graves adicionales durante el

tratamiento de inducción extendido de 8 semanas con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infección grave durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 3.2 % y del 2.4 %, respectivamente, y del 3.3 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infección grave para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 4.1 y 3.9 eventos por 100 años-paciente, respectivamente. La infección grave que reportada con más frecuencia en los estudios de colitis ulcerosa fue neumonía por COVID-19.

Tuberculosis

En los estudios clínicos de colitis ulcerosa, hubo 1 caso de tuberculosis activa informada en un paciente que recibió RINVOQ 15 mg durante el estudio de extensión a largo plazo.

Infecciones oportunistas (sin incluir la tuberculosis)

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, la frecuencia de la infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) en el grupo de RINVOQ 45 mg fue del 0.4 % y del 0.3 % en el grupo de placebo. No se observaron infecciones oportunistas adicionales (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) durante el tratamiento de inducción extendido de 8 semanas con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, la frecuencia de la infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y 0.4 %, respectivamente, y del 0.8 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.6 y 0.3 por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Se informaron casos de herpes zóster en 0 pacientes tratados con placebo y en 4 pacientes

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



(3.8 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 45 mg hasta 8 semanas. En los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg durante un máximo de 16 semanas en UC-1 y UC-2, se informaron casos de herpes zóster en 5 pacientes (12.9 por 100 años-paciente). La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 5.7 y 6.3 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidades

En los estudios de inducción controlados con placebo, no se informaron malignidades. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de malignidades, sin incluir el cáncer de piel no melanoma (NMSC), en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.4 %, 0.8 %, respectivamente, y del 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia de malignidades a largo plazo, sin incluir el NMSC, para el grupo de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.3 y 1.0 por 100 años-paciente, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos de colitis ulcerosa hubo 1 caso de perforación gastrointestinal informado en un paciente que recibió RINVOQ 15 mg de durante el estudio de extensión a largo plazo.

Trombosis

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 0.1 % y del 0.3 %, respectivamente. No se informaron eventos adicionales de trombosis venosa con el tratamiento de inducción extendido con RINVOQ 45 mg de. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de trombosis venosa durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.8 %, respectivamente, y del 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa en el grupo de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 1.0 y 0.7 por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN) en, al menos, una medición, en el 1.5 % y el 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg y en el 0 % y el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 veces el ULN en, al menos, una medición en el 2.0 % y el 4.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 0.8 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Se observaron

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



elevaciones de AST ≥ 3 veces el ULN en, al menos, una medición en el 1.6 % y el 2.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg y el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de elevaciones de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de las elevaciones de ALT/AST se mantuvieron generalmente estables con el tiempo, incluso en los estudios de extensión a largo plazo.

Elevación de los lípidos

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo durante 8 y 52 semanas, respectivamente, el tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, incluso el colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Los cambios con respecto a los valores basales en los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol total aumentó en 0.95 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.87 mmol/l y 1.19 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del HDL aumentó en 0.44 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.21 mmol/l y 0.34 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del LDL aumentó en 0.52 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.65 mmol/l y 0.83 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de los triglicéridos disminuyó en 0.05 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y aumentó en 0.03 mmol/l y 0.08 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Aumento de la creatina fosfoquinasa

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, se observaron aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK). Las elevaciones de CPK > 5 veces el ULN se informaron en el 2.2 % y el 0.3 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 45 mg y de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se informaron elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 4.0 % y 6.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Neutropenia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, las disminuciones en el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición se produjeron en el 2.8 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 0 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones en el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición se produjeron en el 0.8 % y el 2.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 0.8 % de los pacientes del grupo de placebo, respectivamente.

Linfopenia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se produjeron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en, al menos, una medición, en el 2.0 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 0.8 % de los pacientes del grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en, al menos, una medición, se produjeron en el 1.6 % y el 0.8 % de los pacientes en los grupos de 15 mg y 30 mg de RINVOQ.

Anemia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dl, en al menos una medición, se produjeron en el 0.3 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 2.1 % de los pacientes del grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en, al menos una medición, se produjeron en el 0.4 % y el 0.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de RINVOQ. 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.

- Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacciones

Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol, claritromicina y pomelo) (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). RINVOQ 15 mg una vez al día debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4. No se recomienda la dosis de RINVOQ 30 mg una vez al día para pacientes con dermatitis atópica que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4. En el caso de los pacientes con colitis ulcerosa que utilizan inhibidores fuertes de CYP3A4, la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día (hasta 16 semanas) y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. Durante el tratamiento con upadacitinib, se deben evitar los alimentos o las bebidas que contengan pomelo.

Inductores fuertes de la CYP3A4

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

Poblaciones Especiales

Población Pediátrica

Colitis ulcerosa

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

Población Geriátrica

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

De los 2485 pacientes tratados en los estudios clínicos de Fase 3 de dermatitis atópica, 115 tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una mayor tasa de eventos

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes y en el grupo de dosis de RINVOQ 30 mg en comparación con el grupo de dosis de 15 mg.

De los 576 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg una vez al día y que recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios de colitis ulcerosa, 52 pacientes tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una tasa más alta de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes, y lo mismo ocurren el grupo de dosis diaria de 30 mg de RINVOQ en comparación con el grupo de dosis diaria de 15 mg de RINVOQ.

Población con Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Tabla 2. Dosis recomendada para insuficiencia renal grave

	Indicación	Dosis recomendada una vez al día
Insuficiencia renal grave	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica	15 mg
	Colitis ulcerosa	Inducción: 30 mg
		Mantenimiento: 15 mg

Población con Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). RINVOQ no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los datos humanos limitados con RINVOQ en mujeres embarazadas no son suficientes para fundamentar el riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos graves y abortos espontáneos.

Con base en estudios en animales, upadacitinib tiene el potencial de afectar a un feto en desarrollo.

En estudios de desarrollo embriofetal en animales, upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos cuando las hembras preñadas recibieron upadacitinib durante el período de organogénesis con múltiplos de exposición de 1.6 y 15 veces la dosis clínica de 15 mg, 0.8 y 7.6 veces la dosis clínica de 30 mg, y 0.6 y 5.6 veces la dosis clínica de 45 mg para ratas y conejos, respectivamente (véase Datos). Además, en un estudio de desarrollo pre/posnatal en ratas, la administración de upadacitinib no produjo efectos relacionados con el medicamento en las madres ni los cachorros.

Datos

Animales

Se ha demostrado que upadacitinib es teratogénico en ratas y conejos cuando se administra a exposiciones de 1.6 y 15 veces la dosis clínica de 15 mg, 0.8 y 7.6 veces la dosis clínica de 30 mg, y 0.6 y 5.6 veces la dosis clínica de 45 mg para ratas y conejos, respectivamente (sobre una base de AUC en dosis orales maternas de 4 mg/kg/día y 25 mg/kg/día, respectivamente).

En dos estudios de desarrollo embriofetal de ratas, las hembras preñadas recibieron dosis durante el período de organogénesis desde el día de gestación (GD) 6 hasta el día GD 17. Upadacitinib fue teratogénico en todos los niveles de dosis estudiados en ratas, excepto en la dosis más baja de 1.5 mg/kg/día. Con las dosis de 4, 5, 25 y 75 mg/kg/día, los efectos relacionados con upadacitinib incluyeron un aumento en 2 malformaciones esqueléticas particulares (deformación de húmero y escápula curva) y con 75 mg/kg/día, aumento en huesos curvos de las patas delanteras y traseras. Adicionalmente, con 25 y 75 mg/kg/día, se observó un aumento en la curvatura de costillas, una variación esquelética que también se consideró relacionada con upadacitinib.

En un estudio de desarrollo embriofetal de conejos, las hembras preñadas recibieron dosis durante el período de organogénesis desde el GD 7 al GD 19. Upadacitinib fue teratogénico cuando se administró en dosis de 25 mg/kg/día. Los efectos sobre el desarrollo que se observaron con 25 mg/kg/día incluyeron un aumento en las pérdidas posimplantación, aumento en las resorpciones totales y precoces, pesos corporales fetales menores y aumento de la incidencia de malformaciones cardíacas. Además, la toxicidad materna dentro del grupo de dosis de 25 mg/kg/día se evidenció con pérdida de peso, menor consumo de alimentos y mayor incidencia de embarazos abortados.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En un estudio de desarrollo pre/posnatal en ratas, se probó el desarrollo de las crías consecuente a la exposición de las madres desde la implantación hasta la lactancia y el destete. Debido a que las manifestaciones de los efectos inducidos durante este período pueden retrasarse, las observaciones continuaron hasta la madurez sexual de los cachorros. Las madres recibieron la dosis de GD 6 hasta el día de la lactancia (LD) 20. Upadacitinib no tuvo efectos a ningún nivel de dosis en las madres o sus crías en los endpoints conductuales o reproductivos.

Mujeres en edad reproductiva

En estudios de desarrollo embriofetal animal, upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos (véase Datos).

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante las 4 semanas posteriores a la dosis final de RINVOQ.

Fertilidad

Con base en los hallazgos en ratas, el tratamiento con upadacitinib no reduce la fertilidad en machos ni hembras con potencial reproductivo (véase DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

Lactancia

Se desconoce si upadacitinib/metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran excreción de upadacitinib en la leche.

No se puede excluir el riesgo para recién nacidos/lactantes. RINVOQ no se debe usar durante la lactancia.

Datos

Animales

Después de la administración de upadacitinib a ratas lactantes, las concentraciones de upadacitinib en la leche con el tiempo fueron aproximadamente 30 veces mayores en la leche en relación con el plasma materno. Aproximadamente el 97 % del material relacionado con el medicamento en la leche era el medicamento original.

Vía de administración: oral

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los comprimidos de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.
Los comprimidos de RINVOQ deben tragarse enteros. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

Dosificación y grupo etario

Dosificación y administración

Dosificación recomendada

Artritis reumatoide

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

Artritis psoriásica

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con DMARD no biológicos.

Espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

Dermatitis atópica

Adultos

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

Para pacientes ≥ 65 años, la dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día.
Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adolescentes que pesan al menos 40 kg.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

Terapias tópicas concomitantes

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

Colitis ulcerosa

Inducción

La dosis de inducción recomendada de RINVOQ es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En el caso de los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado para la semana 8, se puede continuar con la dosis de RINVOQ 45 mg una vez al día durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total).

Mantenimiento

La dosis recomendada de RINVOQ para el tratamiento de mantenimiento es de 30 mg o 15 mg una vez al día, según la condición individual del paciente. Una dosis de 15 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como aquellos con baja carga de enfermedad. Para pacientes ≥ 65 años, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.

En pacientes que han respondido al tratamiento con RINVOQ, los corticoesteroides pueden reducirse o interrumpirse de acuerdo con las prácticas asistenciales habituales.

Administración

Los comprimidos de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.

Los comprimidos de RINVOQ deben tragarse enteros. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

- Inicio de la dosis

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

- Dosis olvidada

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si se olvida una dosis de RINVOQ, y faltan más de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que tome una dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si se olvida una dosis y faltan menos de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que se salte la dosis olvidada y tome sólo una dosis única como de costumbre al día siguiente. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar la dosis omitida.

- Interrupción de la dosis

El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

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

Población Pediátrica

Colitis ulcerosa

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

Población Geriátrica

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

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



De los 2485 pacientes tratados en los estudios clínicos de Fase 3 de dermatitis atópica, 115 tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una mayor tasa de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes y en el grupo de dosis de RINVOQ 30 mg en comparación con el grupo de dosis de 15 mg.

De los 576 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg una vez al día y que recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios de colitis ulcerosa, 52 pacientes tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una tasa más alta de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes, y lo mismo ocurrió en el grupo de dosis diaria de 30 mg de RINVOQ en comparación con el grupo de dosis diaria de 15 mg de RINVOQ.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Para pacientes con insuficiencia renal grave, se recomiendan las siguientes modificaciones en la dosis:

Tabla 2. Dosis recomendada para insuficiencia renal grave

	Indicación	Dosis recomendada una vez al día
Insuficiencia renal grave	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica	15 mg
	Colitis ulcerosa	Inducción: 30 mg
		Mantenimiento: 15 mg

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). RINVOQ no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Condición de venta: Con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión CCDS 0520 V12.0 17032022
- Información para Prescribir Versión CCDS 0520 V12.0 17032022
- Plan de Gestión de Riesgo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de nueva concentración de 45 mg para el principio activo upadacitinib, concentración que está asociada con la indicación “colitis ulcerosa activa de moderada a grave”, indicación que fue conceptuada en el Acta 13 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.4.1.6., y de la cual la Sala se encuentra a la espera de la respuesta al requerimiento.

Asimismo, el inserto y la información para prescribir incluyen indicaciones que se encuentran en trámite (Ver Acta 13 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.4.1., para la indicación dermatitis atópica, y el numeral 3.4.1.6., para las indicaciones artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa).

Por lo anterior, la Sala se abstiene de pronunciarse sobre la nueva concentración, inserto y la información para prescribir hasta tanto se emita el concepto final sobre las indicaciones que se encuentran en estudio.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 INSTRUCTIVO INTERNO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INCLUSIÓN EN EL LISTADO DEL ANEXO TÉCNICO 2 DE LA RESOLUCIÓN 1124 DE 2016

Interesado: GRUPO APOYO SALAS ESPECIALIZADAS COMISIÓN REVISORA

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la revisión del instructivo interno de la referencia:

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acusa recibido de instructivo.

3.1.7.2 GLIMEPIRIDA 2 MG TABLETA

Expediente : 19927153
Radicado : 20211067650
Fecha : 09/04/2021
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A
Fabricante : TECNOQUIMICAS S.A

Composición:
Cada tableta contiene 2mg de glimepirida

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Allegar los resultados y el criterio de valuación del parámetro Estabilidad de la muestra procesada en el instrumento/auto muestreador a la temperatura del inyector o auto muestreador. Incluir 20% de los cromatogramas originales de la evaluación.
- Allegar copia de los certificados de análisis de los estándares de Glimepirida y Glibenclamida (IS) utilizados en la cuantificación en plasma realizada entre 10/2019 y 11/2019.
- En el informe RES-BEQ-GMP-002-V.02 de agosto 2020 declaran haber realizado el estudio con 28 sujetos participantes, sin embargo, los cálculos de los parámetros farmacocinéticos fueron realizados con N=23 sujetos, numero diferente de los aprobados según apartado 10.1 del protocolo. Allegar copia de los cálculos estadísticos realizados para establecer el tamaño de la muestra, la justificación de la validez de los resultados farmacocinéticos

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



obtenidos con tamaño muestral final utilizado y la justificación de la selección del criterio de bioequivalencia (0.85 – 1.25).

- Allegar copia de los exámenes clínicos y análisis de laboratorio realizados para el ingreso y dada de alta de los sujetos retirados del estudio identificados como No. 20 (SDR), No. 24 (MFC) y No. 27 (AMP).
- Allegar copia de la monitorización o de las actas de auditoria realizadas al estudio PRO-BEQ-GMP-002-V.02 de junio/2019.

3.1.7.3 DIENDO® IDELALISIB 150MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20178958
Radicado : 20201066380 / 20211075677
Fecha : 20/04/2021
Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Idelalisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar si los requerimientos emitidos por la Sala en relación con los estudios Bio Bio del producto Diendo 150 mg en Acta 18 de 2020 SEM aplican también para el producto Diendo 100 mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el radicado inicial 20201066380 y el alcance con radicado No. 20211075677, se concluye que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora mediante Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.34 solo aplican al medicamento Diendo® Idelalisib en la forma farmacéutica tabletas recubiertas y para la concentración de 150mg, el cual es fabricado por Synthesis Laboratorios SAS de Bogotá – Colombia.

En la información allegada y evaluada, radicado inicial 20201066380 y alcance con radicado No. 20211075677, no se relaciona ni incluye el producto Diendo® Idelalisib tabletas recubiertas de 100mg.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.7.4 DIENDO® IDELALISIB 150MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20178958
Radicado : 20201066380 / 20211075677
Fecha : 20/04/2021
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S
Fabricante : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Idelalisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 18 de 2020 numeral 3.1.7.34, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el alcance con radicado No. 20211075677 y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.34, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia del producto Diendo® Idelalisib 150mg tabletas recubiertas, fabricado por Synthesis Laboratorios SAS de Bogotá – Colombia, comparado frente al medicamento de Zydelig® Idelalisib 150mg tabletas recubiertas, fabricado por Gilead Sciences International Ltd de Cambridge – UK.

3.1.7.5 PREGABALINA 150 mg

Expediente : 20020743
Radicado : 20191048271 / 20191166649 / 20211200063
Fecha : 28/08/2019
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.
Fabricante : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición:
Cada cápsula contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021040391 de 16 de septiembre de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el recurso de reposición número 20211200063 presentado contra la resolución 2021040391 y el radicado número 20191166649 mediante el cual el interesado dio respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.37, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioexención del producto Pregabalina 150mg cápsula dura fabricado por Tecnoquimicas S.A., de Jamundí – Cali, el cual fue comparado frente al producto de referencia Lyrica® Pregabalina 150mg cápsula dura fabricado por Orion Pharma de Finlandia.

3.1.7.6 VELANS® XR 150

Expediente : 20195709
Radicado : 20201256392
Fecha : 30/12/2020
Interesado : EXELTIS SAS
Fabricante : LABORATORIOS LICONSA S.A

Composición:

Cada tableta contiene venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150mg

Forma farmacéutica: tableta osmótica de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- De acuerdo con el numeral 7.4.3.2 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 Formulaciones de Liberaciones modificadas, allegar estudios de bioequivalencia in vivo, los protocolos aprobados, resultados con soportes y el análisis estadístico donde se comparen los parámetros farmacocinéticos evaluados en el estudio VEN-BESD-06-LIC/05 de los sujetos en estado de ayuno y la evaluación de bioequivalencia en estado estacionario para las

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



mismas formas farmacéuticas evaluadas y en la misma concentración de dosis única (150mg).

- De acuerdo con el numeral 7.5 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, allegar los resultados y el criterio de aceptación de la evaluación de los parámetros: Efecto matriz, Contaminación por arrastre (*Carry over*) y Estabilidad de las muestras procesadas en el equipo (Automuestreador) para la validación de la metodología analítica VEN-BE-LCMSMS-01/05. Incluir copia de los datos primarios, el protocolo de análisis y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), de la evaluación realizada para los mismos.
- Allegar los datos de la prueba de solubilidad del fármaco Venlafaxina HCl de LICONSA SA, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar el soporte que demuestre que los centros: "Sf Loan Cel Nou" Emergency Hospital y Analytical Laboratory of Pharma Sen International Sil en los cuales se desarrollaron las fases clínica, analítica y estadística del estudio VEN-BESD-06-LIC/05 se encuentran certificado o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022

3.1.7.7 PREDIAL LEX 1000MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20197774
Radicado : 20211032118
Fecha : 23/02/2021
Interesado : LABORATORIOS SILANES S.A DE C.V
Fabricante : LABORATORIOS SILANES S.A DE C.V

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000mg de metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Allegar informe de la validación *in vitro* de metformina HCl donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer a los valores de pH 1,2 en HCl; pH 4,5 en Buffer Acetato y medio de control de calidad siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc).
- Allegar copia del informe analítico donde se evidencien los resultados primarios de las áreas cromatográficas y el cálculo de porcentaje para cada una de las 12 muestras por punto de muestreo en los medios de disolución de pH 1,2 en HCl; pH 4,5 en Buffer Acetato y medio de control de calidad, para cada uno de los lotes de metformina HCl 1000mg y 850mg evaluados. Adicionalmente indicar las condiciones del ensayo: volumen del medio, temperatura y aparato utilizado.
- Allegar la evaluación del perfil de disolución en el medio de buffer pH 1,2 en HCl; pH 4,5 en Buffer Acetato y medio de control de calidad, para todas las muestras de metformina HCl 1000mg y 850mg evaluados, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc). Anexar cálculo de cada punto de muestreo (incluyendo a 15 minutos) de las 12 tabletas por medio evaluado y el cálculo estadístico del factor de similitud f2.
- Aclarar cuál es el tamaño de los lotes de metformina HCl 1000mg lote 18B081G1 y metformina HCl 850mg lote 18B138V1. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: *“un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”*
- Allegar los datos de la prueba de solubilidad para el fármaco metformina HCl, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.8 PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 1.5 mg
PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 0.75 mg
PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 3.0 mg
PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 4.5 mg

Expediente : 20200925

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Radicado : 20211073579
Fecha : 16/04/2021
Interesado : PROCAPS S.A
Fabricante : FERRER INTERNACIONAL S.A

Composición:

Cada tableta de liberación prologada contiene 1,5mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar la solicitud del trámite, indicando el producto test y las concentraciones, para las cuales presenta los estudios de bioequivalencia. Tenga en cuenta que la evaluación y concepto se realiza frente a la solicitud presentada en el formato.
2. Allegar la autorización del patrocinador del estudio de bioequivalencia al titular, por cuanto es quien presenta la solicitud en el Invima.
3. Informar en que países se comercializa el producto test.
4. Aclarar el tamaño de lote de los productos presentados, tenga en cuenta debe corresponder al presentado al grupo de Registro Sanitario
5. Aclarar con soporte técnico científico, la razón del diseño del estudio de bioequivalencia allegado por cuanto no corresponde al sugerido en guías de bioequivalencia de FDA o EMA, Adicional aclarar por qué no realizan el estudio con la concentración de 0.375mg siendo la recomendada a utilizar.
6. Aclarar si los estudios que presentan ante el Invima corresponden a los estudios que se evidencian en el informe público de evaluación de Cima, por cuanto corresponden los mismos códigos y descripción del producto, pero presenta diferencia en los títulos de los estudios y otros aspectos. Teniendo en cuenta la siguiente información PRA-BESD-18-ITQ/I: Dosis única ayunas dosis 0.26 mg; PRA-BEMD-07-ITQ/11. Dosis múltiple; PRA-BEFI-04-ITQ/11. Dosis única comida y PRA-

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



BESD-03-ITQ/11. Dosis única en ayunas. De ser los mismos estudios aclarar porque presenta ante el Invima modificación en la información.

7. Aclarar con soporte científico (clínico y analítico) la razón de la administración del producto Sifrol (producto de referencia) en las concentraciones 0.375mg; 0.75mg; 1.5mg; 2.25mg; 3,0 mg; 4,5 mg a los participantes.

8. Allegar la información del protocolo donde se estableció el periodo de lavado y los tiempos de recolección de las muestras sanguíneas obtenidas de los participantes. teniendo en cuenta que en la información allegada precisa que el día 27 de marzo de 2012 se suspende la administración del producto y el día 28 de marzo de 2012 inicia la administración del otro medicamento, pero no se hace mención del periodo de lavado (resolución 1124 de 2016 numeral 7.5)

9. Allegar el informe estadístico suficientemente detallado e informar las desviaciones que se presentaron entre lo planteado en el protocolo y el estudio realizado. (resolución 1124 de 2016 numeral 7.8).

10. Aclarar por qué toman muestras sanguíneas a los participantes en todos los tiempos establecidos en el protocolo, únicamente los días 8°, 13°, 29° y 34° del estudio (periodos I, II, III Y IV), pero no obtuvieron muestras sanguíneas los otros días teniendo en cuenta que les fue administrado productos de las concentraciones 0.75mg y 4,5 mg días previos.

11. Aclarar por qué el estudio se realizó solo con hombres, y no hubo participación de mujeres como se establece en las guías de bioequivalencia para el producto Pramipexol.

12. Aclarar por qué no suministran la misma dieta a los participantes según información allegada en el folio 38 del estudio, allegar la evidencia estadística de inclusión de esta variable en el protocolo y estudio

13. En qué tiempo se determinó la concentración máxima (C_{máx}) del Principio activo.

14. Allegar los certificados de análisis de los productos de pramipexol (test y referencia) utilizados en el estudio.

15. Allegar tabulado las razones de las modificaciones para cada validación parcial evidenciando la versión y fecha de ejecución, tenga en cuenta que la validación debe ser realizada antes del procedimiento de las muestras. Aclarar porque hay validaciones posteriores al análisis de la muestra de los participantes con modificaciones de impacto en el análisis no siendo lo correcto, (folio 8536).

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



16. Allegar las cartas de aprobación firmadas por el comité de ética.
17. Allegar los consentimientos firmados por los participantes de los estudios
18. Allegar la póliza que cubre la seguridad de los participantes de los estudios presentados
19. Allegar como se evaluó la somnolencia inducida por el fármaco en los cambios de concentración de administración durante el estudio.
20. Allegar las concentraciones obtenidas de cada sujeto con cada formulación (Test y referencia), debe evidenciar la secuencia de administración por cuanto la información allegada evidencia que todas las tablas presentan la misma secuencia para el mismo sujeto (reportan para el sujeto 1 la misma secuencia R1T1) (resolución 1124 de 2016 numeral 7.5 y 7.8.)
21. Aclarar los resultados obtenidos de los sujetos 9, 10, 19, 24, en tabla 14.2.1.17 (tratamiento R1) y tabla 14.2.1.19 para los sujetos 9, 10, 17, 19, 24 y 35; en las tablas 14.2.1.21; tabla 14.2.1.23, tabla 14.2.1.43, y tabla 14.2.1.47 para el sujeto 19; en tabla 14.2.1.41 para los sujetos 4, 5, 7, 9, 13; por cuanto presenta variación en el comportamiento de los resultados comparados con los obtenidos de los otros participantes y no se evidencia ningún análisis frente a esto.
22. Aclarar todas las gráficas identificadas como figura 14.2.3.1 y siguientes que representan concentración (pg/mL) vs tiempo (90 a 120 minutos) de los sujetos, porque no se encuentran relación entre los datos presentados en las tablas de resultados frente al comportamiento de las gráficas.
23. Allegar los resultados obtenidos en cada sujeto para las diferentes concentraciones con el producto referencia Sifrol
24. Aclarar la razón de las concentraciones obtenidas en los participantes, se evidencia los resultados de niveles de concentración muy parecidos, lo cual no refleja una respuesta proporcional entre la concentración obtenida y la dosis administrada, considerando la farmacocinética del producto.
25. Tenga en cuenta que al presentar dos fabricantes debe presentar estudio de bioequivalencia del producto por cada fabricante. En la información presenta Normon y Ferrer internacional.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



26. No allega estudio de bioequivalencia in vivo, para el producto test con concentración 0,375mg, se le aclara no es extrapolable a ser presentado por proporcionalidad con perfiles de disolución por cuanto es una concentración menor a las sometidas en los estudios in vivo

27. Allegar los informes de las validaciones completas de la técnica analítica empleada, con datos primarios obtenidos y promedios con sus respectivos resultados de coeficientes de variación para cada parámetro (selectividad, precisión intermedia, carry over, reanálisis de estabilidad de las muestras, etc.) Resolución 1124 numeral 7.5. Adicional allegar los soportes cromatográficos que representen las pruebas realizadas (20% del total obtenido). Aclarar por qué hay reporte de validación posterior a inicio del análisis de las muestras de los participantes (Resolución 1124 de 2016 numeral 78.5 *“El análisis de las muestras debe llevarse a cabo después de la validación del método analítico. Antes del inicio del análisis de las muestras de los sujetos, el desempeño del método bioanalítico debe haber sido verificado”*).

28. Allegar los resultados de la validación con los resultados con el anticoagulante heparina.

29. Allegar la estabilidad de las muestras que cubra el periodo desde el momento de recolección de las muestras hasta el análisis.

Para los perfiles de disolución presentados;

30. Aclarar la información del fabricante de los productos, en la solicitud indica Ferrer internacional pero la información de los perfiles de disolución el producto corresponde al fabricante Normon

31. Los perfiles de disolución presentados no dan cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016. Allegar los perfiles de disolución dando cumplimiento con lo establecido en resolución citada numeral 10.3 (realizados con 12 unidades a los pH 1.2; 4,5 y 6,8) adicional allegar tabulada la información de composición, proceso de manufactura entre otros para los productos a presentar frente al biolote. Cabe aclarar que los perfiles de disolución se evalúan frente biolote aprobado.30.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



32. Allegar el informe de la validación completa de los perfiles de disolución a cada pH con los soportes analíticos (20% del total obtenidos que represente las pruebas realizadas)

33. El usuario debe tener en cuenta dar cumplimiento del sistema de calidad documental con la información presentada ante el Instituto (completa, exacta, clara, firmada por los responsables, codificación, entidad responsable de generar la información correspondiente a la participación de la actividad realizada).

3.1.7.9 SITAVITAE PLUS 50MG + 1000MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20202818

Radicado : 20211096529

Fecha : 19/05/2021

Interesado : GALENICUM HEALTH COLOMBIA S.A.S

Fabricante : SAG MANUFACTURING S.L.U

Composición:

Cada comprimido contiene sitagliptina clorhidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina, 1000 mg de metformina clorhidrato.

Forma farmacéutica: comprimido recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

El producto tableta con composición Sitagliptina Clorhidrato Monohidrato + Metformina Clorhidrato equivalente a Sitagliptina 50 mg + Metformina 1000 mg tableta recubierta no se encuentra incluido en Norma Farmacológica Colombiana, el interesado debe considerar el concepto del Acta 21 de 2021 numeral 3.3.11 SEM, y solicitar la inclusión en la Norma farmacológica, mediante el trámite correspondiente Evaluación Farmacológica e inclusión en normas.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado:

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Aclarar el número de participantes que se incluyeron en el tratamiento estadístico por cuanto se evidencia resultados para 24 participantes con sitagliptina y para Metformina presenta 23 participantes.

Aclarar la población es de Canadá o de Europa folio 1269 donde la toma de muestra fue en Algoritme Canadá.

Allegar los consentimientos firmados por los participantes.

Allegar póliza de seguro que tuvieron los participantes en el estudio.

Aclarar si solo tiene un solo fabricante el principio activo de no ser así debe allegar lo correspondiente a bioequivalencia para cada fabricante.

Allegar certificación de aprobación de los centros de las etapas clínicas, analíticas estadísticas otorgado por algunas de las agencias mencionadas en la resolución 662 de 2022, tenga en cuenta que debe corresponder al periodo en el cual realizo las actividades del estudio.

Allegar autorización de Anapharm para utilizar la validación realizada por ellos y ser utilizada por Algoritmo.

Allegar el estudio en ayunas dando cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016.

Allegar los datos obtenidos de cada participante en los periodos que participo junto con los soportes cromatográficos 20% del total obtenido que permita trazabilidad.

Aclarar si las validaciones fueron realizadas con principios activos separados no hay prueba de selectividad con los dos analitos Metformina y Sitagliptina en una misma muestra allegue esta prueba.

Allegar la hoja de vida del responsable de la etapa bioanalítica de Anapharm España.

Presentar un comparativo tabulado de las validaciones realizadas en 2015 y 2017 con los resultados y las desviaciones entre las mismas.

Allegar el certificado de análisis de los principios activos Metformina Clorhidrato y Sitagliptina Clorhidrato Monohodrato utilizados en la fabricación de los productos terminados con los cuales realizaron el estudio.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se le aclara al interesado que al presentar perfiles de disolución deben dar cumplimiento con lo establecido a la resolución 1124 de 2016.

Allegar documento firmado que declare que el producto presentado para bioequivalencia es el mismo presentado al grupo de Registro Sanitario resolución 1124 de 2016 numeral 7.8.

Aclarar cuál es el programa utilizado para el tratamiento estadístico.

Allegar el tiempo de lavado que se estableció en el estudio por cuanto no se evidencio.

3.1.7.10. SUNIVITAE® 50MG CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20196939
Radicado : 20211020487
Fecha : 09/02/2021
Interesado : GALENICUM HEALTH COLOMBIA S.A.S
Fabricante : LOTUS PHARMACEUTICAL CO. LTD

Composición:

Cada capsula dura contiene 66,8mg de malato de sunitinib equivalente a 50mg de sunitinib

Forma farmacéutica: capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Allegar formato de presentación de información completamente diligenciado en archivo Word editable teniendo en cuenta que no fue allegado en el dossier. Adicionalmente, el interesado debe aclarar si su solicitud contempla bioexención para otras concentraciones de Sunitinib malato. En caso de ser así, allegar los soportes requeridos en los términos de la Resolución 1124 de 2016.**
2. **Informar si el producto de estudio se encuentra autorizado por alguna agencia de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022. De ser así, allegar CVL o CPP emitido por alguna de estas agencias.**

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3. Allegar soportes que demuestren que el centro donde se realizó el estudio in vivo se encontrara certificado y/o reconocido por alguna de las agencias referenciadas en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.
4. Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto que se está presentando para el registro, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Informar el tamaño del Lote industrial de los productos test empleados en el estudio in vivo. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 se indica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
6. Allegar póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio de Bioequivalencia, código: NCS-544-17-CS. Lo anterior teniendo en cuenta lo indicado en el folio 973 (numeral 21 del protocolo del estudio).
7. Allegar los CRF (formatos de reporte de casos, por sus siglas en inglés) referenciados en los folios 1370 y 1372, correspondiente al estudio clínico.
8. Allegar protocolo de la validación bioanalítica.
9. Allegar resultados del parámetro de linealidad de la validación bioanalítica.
10. Allegar los soportes cromatográficos de la validación bioanalítica de Sunitinib Malato (mínimo 20%).

3.1.7.11 LAMOTRIGINA TABLETAS 50 MG

Expediente : 20001516
Radicado : 20211123576
Fecha : 25/06/2021
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A
Fabricante : FARMATECH S.A

Composición:
Cada tableta dispersable contiene 50mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: tableta dispersable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 y la fecha que cubre la realización del estudio.**
- **Indicar el tamaño del lote evaluado sobre el cual se realizó el estudio para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)**
- **Allegar el protocolo mencionado como: “*Lamotrigina tabletas dispersables de 50 mg/A547-19, versión 1 con fecha de 16-12-2019*” aprobado por parte del comité de ética certificado.**
- **Aclarar cómo se garantiza la imparcialidad del comité de ética en investigación de Ipharma S.A. si el comité pertenece al mismo centro o grupo empresarial que aprueba el protocolo y desarrolla el estudio.**
- **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio in vivo.**
- **Allegar de forma tabulada la información de modificaciones realizadas al producto, donde se evidencien los cambios ejemplo: tamaño de lote, composición, procesos de manufactura, cambio de fabricante etc., en caso de presentar cambio de fabricante allegar transferencia de tecnología numerales 7.8 y 10.5 de la resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que los ítems de evaluación dependen del impacto de la modificación que se realiza al producto.**

Se le aclara al interesado que la reformulación solicitada en el presente estudio será evaluada por el Grupo de Registros Sanitarios.

3.1.7.13 LAMOTRIGINA TABLETAS 100 MG

Expediente : 20001515
Radicado : 20211126303
Fecha : 29/06/2021
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A
Fabricante : FARMATECH S.A

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Composición:

Cada tableta masticable/dispersable contiene 100mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: tableta masticable/dispersable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 y la fecha que cubre la realización del estudio.**
- **Indicar el tamaño del lote evaluado sobre el cual se realizó el estudio para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)**
- **Allegar el protocolo mencionado como: “*Lamotrigina tabletas dispersables de 100 mg/A548-19, versión 1 con fecha de 16-12-2019*” aprobado por parte del comité de ética certificado**
- **Aclarar cómo se garantiza la imparcialidad del comité de ética en investigación de Ipharma S.A. si el comité pertenece al mismo centro o grupo empresarial que aprueba el protocolo y desarrolla el estudio.**
- **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio in vivo.**
- **Allegar de forma tabulada la información de modificaciones realizadas al producto, donde se evidencien los cambios ejemplo: tamaño de lote, composición, procesos de manufactura, cambio de fabricante etc., en caso de presentar cambio de fabricante allegar transferencia de tecnología numerales 7.8 y 10.5 de la resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que los ítems de evaluación dependen del impacto de la modificación que se realiza al producto**

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Corregir el **FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)** código ASS-RSA-FM079 referenciando la concentración correcta en la solicitud del formato.

Se le aclara al interesado que la reformulación solicitada en el presente estudio será evaluada por el Grupo de Registros Sanitarios.

**3.1.7.13 XAROX® RIVAROXABAN 20MG TABLETA RECUBIERTA
XARON RIVAVAROXABAN 15 MG TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20177921
Radicado : 20201052331 / 20211154239
Fecha : 05/08/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A
Fabricante : INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Rivaroxaban
- Cada tableta recubierta contiene 15 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008541 emitido mediante Acta No. 18 de 2020 numeral 3.1.7.41, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio in vivo mediante acta N° 18 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.41., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar únicamente el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto Rivaroxabán 20 mg tabletas recubiertas fabricado por Intas Pharmaceuticals Limited, con domicilio en plot numbers 457,458 & 191/218p, Sarkhej-bavla Highway, Matoda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat, in-382210, India frente al producto de referencia XARELTO® Rivaroxabán 20 mg tabletas recubiertas, fabricado por Bayer AG 51368 Leverkusen Germany y negar aprobación del estudio in vitro presentados para la bioexención por proporcionalidad de dosis para Rivaroxabán 15mg tabletas recubiertas fabricado por Intas Pharmaceuticals Limited, con domicilio en plot numbers 457,458 & 191/218p, Sarkhej-bavla Highway, Matoda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat, in-382210, India dado que el interesado no allegó la validación completa incluyendo todos los parámetros como: linealidad, estabilidad de la solución muestra, solución estándar, efecto del filtro, exactitud y

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



robustez para cada uno de los pH requeridos (pH 1.2, 4.5, 6.8) y control de calidad cuando aplica y certificados de los estándares empleados en el estudio in vitro.

- Se aclara que la indicación de administración del producto es por vía oral y no nasogástrica, el interesado no allega estudios con sonda nasogástrica.

3.1.7.14 MICROGYNON® RING ANILLO VAGINAL

Expediente : 20168885
Radicado : 20211120307
Fecha : 22/06/2021
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : LABORATORIOS LEON FARMA S.A

Composición:

Cada anillo vaginal contiene 11mg de Etonogestrel y 3.474mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Anillo Vaginal

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto MICROGYNON® RING Anillo Vaginal (Etonogestrel 11 mg - Etinilestradiol 3,474 mg, que libera respectivamente 0,12 mg y 0,015 mg por día) fabricado por Laboratorios Leon Farma S.A., de España frente al producto de referencia Nuvaring® Anillo vaginal (Etonogestrel 11 mg - Etinilestradiol 3,474 mg, que libera respectivamente 0,12 mg y 0,015 mg por día), fabricado por Organon Ltd, con domicilio en Irlanda.

3.1.7.15 GLIVEC® 400 MG COMPRIMIDO CON CUBIERTA PELICULAR

Expediente : 19939438
Radicado : 20211078765
Fecha : 23/04/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : NOVARTIS PHARMA PORDUKTIONS GMBH

Composición:

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cada comprimido con cubierta pelicular contiene imatinib mesilato 478,00 mg equivalente a imatinib 400.00000 mg

Forma farmacéutica: comprimido con cubierta pelicular

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

Teniendo en cuenta la solicitud para la adición de fabricante Novartis Pharma Produktions GmbH, (Alemania), se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- Allegar los perfiles de disolución comparativos a los 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8 y si aplica, pH medio de QC) de acuerdo con lo establecido en el numeral 10.6 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016; además de los datos primarios a cada pH y de cada lote junto con su respectiva representación gráfica. Asimismo, allegar el tratamiento estadístico (promedio, máximos, mínimos, SD, %RSD), coeficiente de porcentaje de variación y valor de f_2 para pH 1.2, 4.5 y 6.8 y si aplica, pH medio de QC de los lotes del Producto de referencia (S0039, S0213, S0214) y los lotes del Producto test (W0002 (859176), W0001 (859172), W0002 (859172)).
- Allegar los reportes de espectros UV y soportes cromatográficos (mínimo 20%) de los perfiles de disolución a los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de QC.
- Aclarar frente a cuál lote se compara los resultados obtenidos en la disolución del lote X040 0202.
- Allegar los perfiles de disolución y datos primarios para el lote X040 0202 a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y si aplica, pH medio de QC.
- Allegar para cada uno de los parámetros de la validación de la metodología analítica sus respectivos datos primarios, reportes de espectros UV y soportes cromatográficos (mínimo 20%) a los diferentes pH establecidos para los perfiles de disolución (pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de QC).
- Allegar certificados analíticos de los estándares empleados para el desarrollo de los perfiles de disolución y para la respectiva validación analítica.
- Aclarar e indicar en el diseño del estudio y la metodología empleada para la realización de los perfiles de disolución en los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de QC, la preparación de los medios de disolución y las muestras,

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tiempos de muestreo, volumen de muestreo, condiciones de temperatura del estudio, entre el fabricante propuesto Novartis Pharma Produktions GmbH, (Alemania) y el actual Novartis Pharma Stein AG, (Suiza), de acuerdo con lo establecido en el numeral 10.6 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

- Justificar la diferencia de tamaño de partícula del molino cribador en el proceso de fabricación entre el fabricante propuesto Novartis Pharma Produktions GmbH, (Alemania) y el actual Novartis Pharma Stein AG, (Suiza). (Folios 62,75).
- Justificar por qué el certificado de BPM allegado corresponde a una fecha posterior (2019/02/20) a la de Fabricación del producto test (2015-apr). Lo anterior indica que el estudio fue realizado en un tiempo previo al otorgamiento de las BPM del fabricante propuesto.
- Allegar certificado de BPM o resolución por parte del Invima para el fabricante propuesto Novartis Pharma Produktions GmbH, (Alemania).
- Allegar información de los países de referencia en los cuales se encuentra comercializado el producto.
- Aclarar e indicar la fecha de fabricación y de vencimiento/retesteo de los lotes del Producto de referencia (S0039, S0213, S0214) y los lotes del Producto test (W0002 (859176), W0001 (859172), W0002 (859172)) en sus respectivos certificados de análisis.

Se le aclara al interesado que el Grupo de Registros Sanitarios verificará los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada, incluyendo la validación del proceso de manufactura y la transferencia de tecnología entre la planta de Novartis Pharma Stein AG, (Suiza) previamente aprobada, y la planta Novartis Pharma Produktions GmbH, (Alemania) solicitada en el presente estudio. Lo anterior teniendo en cuenta las recomendaciones en cambios en el proceso de manufactura por parte de la OMS en el Anexo 3 WHO guidelines on variations to a prequalified product.

3.1.7.16 LAMOTRIGINA 100 MG TABLETA

Expediente : 20163889
Radicado : 20191101625 / 20211011136
Intención : 2019003399
Fecha : 26/01/2021
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S
Fabricante : Aurobindo Pharma Limited

Composición:

Cada tableta contiene Lamotrigina 100 mg

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013815 emitido mediante Acta 10 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.19, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 10 de 2020, numeral 3.1.7.19, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Lamotrigina 200 mg Tableta dispersable fabricado por APL, Malta para Aurobindo Pharma Limited, India frente al producto de referencia Lamictal 200 mg tabletas dispersables de GlaxoSmithKline

Adicionalmente, se recomienda no aceptar los perfiles por proporcionalidad de dosis frente al biolote para las concentraciones de 100mg y de 25mg, por cuanto no allegó lo solicitado en el requerimiento del Acta No. 10 de 2020, numeral 3.1.7.19. No se allegó el procedimiento para la realización de los perfiles ni la validación a los 3 pHs (1.2; 4.5 y 6.8), lo allegado es el procedimiento y la validación de la disolución para la prueba de control de calidad del producto terminado.

3.1.7.17 CEFDIN® 50mg/200mg/200mg (CARBIDOPA 50 mg + LEVODOPA 200 mg + ENTACAPONE 200 mg)

Expediente : 20159613
Radicado : 20191246799 / 20211017598 / 20211231012 / 20211248858 /
20211252108 / 20221066185
Fecha : 21/04/2022
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A
Fabricante : MACLEODS PHARMACEUTICAL LIMITED

Composición:

Cada tableta contiene 200 mg de Levodopa + 50 mg de Carbidopa + 200 mg de Entacapone

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2022005629 de 29 de marzo de 2022 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia para el producto de la referencia.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la información allegada en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda ratificar el concepto del acta 14 de 2021 #3.1.7.11, por ende, se niega los estudios de bioequivalencia in vivo para los productos CEFDIN® (Carbidopa/ Levodopa/ Entacapone 50mg/200mg/200mg y 12.5mg/50mg/200mg Tabletetas) fabricado por Macleods Pharmaceutical Ltd. Lo anterior, por los motivos expuestos a continuación:

Las razones potenciales para la exclusión de los datos y el procedimiento a seguir deben ser incluidas en el protocolo de estudio. La exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable. No se recomienda la repetición del análisis de las muestras de los sujetos. (numeral 7.2.3. del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016). En el análisis estadístico allegado para el estudio con comidas del producto Carbidopa/Levodopa/Entacapone 50mg/200mg/200mg Tabletetas, se excluyeron sujetos con el fin de estimar la bioequivalencia media para el IFA Entacapone, el cual es un fármaco de alta variabilidad. En estos casos se pueden identificar datos extremos (outliers) solo para ver si hay algún sujeto que aumente la estimación de la variabilidad intra-individual, pero no para mirar si afectan a la ratio T/R. En ese sentido, los sujetos con datos extremos (outliers) se excluirían para tener menos variabilidad, pero no se excluirían para la estimación de la Bioequivalencia media. Así mismo, la SEM pudo evidenciar que en el protocolo allegado en la respuesta a auto (Protocol No. BEQ-1281-CLE (F)-2014 v.02) en los folios 7220-7300 no se estableció el manejo de datos extremos (outliers) para el estudio in vivo.

Por otra parte, el numeral 7.9.3. del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016 establece que el solicitante deberá justificar que la variabilidad intraindividual calculada es una estimación fiable y que no es el resultado de los valores extremos. Por tanto, la SEM se permite aclarar que en los diseños de estudios completamente replicados se amplían los criterios de aceptación para Cmax en función de la variabilidad intraindividual del producto de referencia. En los estudios in vivo allegados no se demostró que la variabilidad intra individual haya sido calculada de manera fiable, el interesado presentó análisis estadísticos por diferentes expertos, sin embargo, no se evidenció una estimación fiable del coeficiente de variación intrasujeto para el IFA Entacapone dado que el valor reportado corresponde al de un análisis estadístico inicial sin contemplar recálculo por exclusión de datos extremos (outliers) y por ende recalcar cuánto se amplían los márgenes de aceptación.

Como resultado de la negación de los estudios in vivo se niega además los estudios in vitro para los productos CEFDIN® (Carbidopa/ Levodopa/ Entacapone 18.75mg/75mg/200mg, 25mg/100mg/200mg, 31.25mg/125mg/200mg, y 37.5mg/150mg/200mg Tabletetas) fabricado por Macleods Pharmaceutical Ltd. por

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



estar condicionados al concepto de los estudios in vivo relacionados en la solicitud (numeral 10.3 pruebas de equivalencia in vitro con base en la proporcionalidad de la dosis de formulaciones. anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

Se aclara el concepto de acta 14 de 2021 #3.1.7.11 teniendo en cuenta que el expediente asociado a la solicitud de evaluación de estudios de Bioequivalencia es: 20159613 y corresponde al producto **CEFDIN® 50mg/200mg/200mg (CARBIDOPA 50 mg + LEVODOPA 200 mg + ENTACAPONE 200 mg)** tabletas recubiertas y contempla, además, el concepto de evaluación de Bioequivalencia para los productos de las concentraciones: 12.5mg/50mg/200mg, 18.75mg/75mg/200mg, 25mg/100mg/200mg, 31.25mg/125mg/200mg y 37.5mg/150mg/200mg. Adicionalmente, se corrige la resolución No. 2022005629 de 29 de Marzo de 2022 frente a este asunto.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 TAMIFLU® CÁPSULAS DE 75 MG

Expediente : 19905790
Radicado : 20211055173
Fecha : 23/03/2021
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A. / GRUPO DE APOYO A LAS SALAS
ESPECIALIZADAS DE LA COMSIÓN REVISORA

Composición:
Cada cápsula contiene 75 mg de oseltamivir

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones:

Tamiflu está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo a y b, en niños, incluidos los neonatos a término, y en adultos. Tamiflu está indicado para la prevención (profilaxis) de la influenza en pacientes adultos y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento o algún otro de los componentes, embarazo y lactancia.

Advertencias:

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- no es útil para el tratamiento de la gripa común. · no es un sustituto de la vacunación anual de la influenza.
- la susceptibilidad a oseltamivir de las cepas circulantes del virus de la influenza ha demostrado ser muy variable. Por lo tanto, los médicos a la hora de decidir si se debe utilizar oseltamivir, deben tener en cuenta la información más reciente disponible sobre los patrones de susceptibilidad a oseltamivir de los virus que circulan en ese momento.
- se han reportado casos de anafilaxis y reacciones cutáneas serias como síndrome de stevens-johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. Se debe suspender el oseltamivir e iniciar el tratamiento adecuado en caso que se presente o se sospeche de reacciones alérgicas.
- la eficacia no se ha establecido en pacientes que inician la terapia después de 48 horas de los síntomas.

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

- Información para prescribir e inserto versión CDS 17.0 de marzo de 2020

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado evidencia empírica que la preparación casera de la suspensión a partir de las cápsulas no altera la eficacia y seguridad y permite una adecuada dosificación.

**3.1.9.2 ALDOMET 250 MG TABLETAS
ALDOMET® 500 MG**

Expediente : 45047 / 49449
Radicado : 20211037243 / 20211037249 / 20211174013 / 20211174501 /
20211047840
Fecha : 30/08/2021
Interesado : ASPEN COLOMBIANA S.A.S / GRUPO DE APOYO A LAS SALAS
ESPECIALIZADAS DE LA COMSIÓN REVISORA

Composición:

- Cada tableta contiene Metildopa hidratada equivalente a metildopa anhidra 250 mg
- Cada tableta contiene Metildopa hidratada equivalente a metildopa anhidra 500 mg

Indicaciones:

Antihipertensor

Contraindicaciones

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hipersensibilidad al medicamento, hepatopatías, enfermedad hepática activa, feocromocitoma, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos del sistema nervioso central y en insuficiencia renal o hepática.

Forma farmacéutica: Tableta

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

- Inserto para el usuario, versión: v.Ago2020
- Información para prescribir, versión: v.Ago2020
- Modificación de Dosificación
- Modificación de contraindicación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificaciones de reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Inserto para el usuario, versión: v.Ago2020
- Información para prescribir, versión: v.Ago2020
- Nueva dosificación
- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas precauciones y advertencias
- Nuevas interacciones
- Nuevas reacciones adversas

NUEVA DOSIFICACIÓN

Uso en adultos:

Dosis inicial: generalmente 250 mg dos o tres veces al día, durante dos días.

Ajuste: Normalmente se ajusta a intervalos de no menos de dos días, hasta que se obtiene una respuesta adecuada. La dosis diaria máxima recomendada es de 3 g.

Muchos pacientes experimentan sedación durante dos o tres días cuando se inicia la terapia con Aldomet o cuando se aumenta la dosis. Por lo tanto, al aumentar la dosis, puede ser conveniente aumentar primero la dosis de la noche.

La suspensión de Aldomet va seguida de la reaparición de la hipertensión, normalmente en 48 horas. Generalmente, esto no se complica por un exceso de presión arterial.

Pacientes con insuficiencia renal:

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La metildopa se excreta en gran medida por el riñón y los pacientes con insuficiencia renal pueden responder a dosis más pequeñas.

Otros antihipertensivos:

La terapia con Aldomet puede iniciarse en la mayoría de los pacientes que ya están en tratamiento con otros agentes antihipertensivos interrumpiendo estos medicamentos antihipertensivos gradualmente, según sea necesario. Después de dicha terapia antihipertensiva previa, Aldomet debe limitarse a una dosis inicial de no más de 500 mg al día y aumentarse según sea necesario a intervalos de no menos de dos días.

Cuando se administra metildopa a pacientes que toman otros antihipertensivos, es posible que sea necesario ajustar la dosis de estos agentes para lograr una transición suave.

Cuando se agregan 500 mg de Aldomet a 50 mg de hidroclorotiazida, los dos agentes pueden administrarse juntos una vez al día.

Población pediátrica:

La dosis inicial se basa en 10 mg / kg de peso corporal al día en 2-4 dosis orales. Luego se aumenta o disminuye la dosis diaria hasta lograr una respuesta adecuada. La dosis máxima es de 65 mg / kg o 3,0 g al día, lo que sea menor.

Personas mayores:

La dosis inicial en pacientes de edad avanzada debe mantenerse lo más baja posible, sin exceder los 250 mg diarios; una dosis inicial adecuada en los ancianos sería de 125 mg dos veces al día, aumentando lentamente según sea necesario, pero sin exceder una dosis diaria máxima de 2 g. El síncope en pacientes mayores puede estar relacionado con una mayor sensibilidad y enfermedad vascular arterioesclerótica avanzada. Esto puede evitarse con dosis más bajas.

Método de administración

Oral.

NUEVAS CONTRAINDICACIONES

Aldomet está contraindicado en pacientes con:

- enfermedad hepática activa, como hepatitis aguda y cirrosis activa
- hipersensibilidad al principio activo (incluidos los trastornos hepáticos asociados con un tratamiento previo con metildopa), o alguno de los excipientes.
- depresión
- en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)
- con un tumor secretor de catecolaminas como feocromocitoma o paraganglioma
- con porfiria

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Rara vez se ha producido anemia hemolítica adquirida; si los síntomas sugieren anemia, se deben realizar determinaciones de hemoglobina y/o hematocrito. Si se confirma la anemia, se deben realizar pruebas de hemólisis. Si hay anemia hemolítica, se debe interrumpir el tratamiento con Aldomet. La interrupción de la terapia, con o sin un corticosteroide, generalmente ha traído una remisión rápida. Sin embargo, rara vez se han producido muertes.

Algunos pacientes en tratamiento continuo con metildopa desarrollan una prueba de Coombs positiva.

A partir de los informes de diferentes investigadores, la incidencia promedia entre el 10% y el 20%. Una prueba de Coombs positiva rara vez se desarrolla en los primeros seis meses de terapia, y si no se ha desarrollado dentro de los 12 meses, es poco probable que lo haga más adelante al continuar la terapia. El desarrollo también está relacionado con la dosis, la incidencia más baja ocurre en pacientes que reciben 1 g o menos de metildopa por día. Por lo general, la prueba se vuelve negativa a las semanas o meses de suspender la metildopa.

El conocimiento previo de una reacción de Coombs positiva ayudará a evaluar una compatibilidad cruzada para transfusión. Si un paciente con una reacción de Coombs positiva muestra una coincidencia cruzada menor incompatible, se debe realizar una prueba de Coombs indirecta. Si este es negativo, se puede realizar una transfusión con sangre compatible en el mayor cruce cruzado. Si es positivo, la conveniencia de la transfusión debe ser determinada por un hematólogo.

Rara vez se ha informado leucopenia reversible, con efecto primario sobre los granulocitos. El recuento de granulocitos volvió a la normalidad al interrumpir el tratamiento. Rara vez se ha producido trombocitopenia reversible.

Ocasionalmente, se ha presentado fiebre durante las primeras tres semanas de tratamiento, a veces asociada con eosinofilia o anomalías en las pruebas de función hepática. También puede ocurrir ictericia, con o sin fiebre. Suele aparecer durante los primeros dos o tres meses de tratamiento. En algunos pacientes, los hallazgos concuerdan con los de la colestasis. Se han notificado casos raros de necrosis hepática mortal. La biopsia hepática, realizada en varios pacientes con disfunción hepática, mostró una necrosis focal microscópica compatible con hipersensibilidad al fármaco. Se recomiendan pruebas de función hepática y un recuento total y diferencial de glóbulos blancos antes de la terapia y a intervalos durante las primeras seis a doce semanas de terapia, o siempre que ocurra una fiebre inexplicable.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si se presenta fiebre, anomalías en la función hepática o ictericia, se debe suspender el tratamiento. Si está relacionado con la metildopa, la temperatura y las anomalías en la función hepática volverán a la normalidad. La metildopa no debe volver a utilizarse en estos pacientes. La metildopa debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad o disfunción hepática previa.

Los pacientes pueden requerir dosis reducidas de anestésicos cuando toman metildopa. Si se produce hipotensión durante la anestesia, normalmente se puede controlar con vasopresores. Los receptores adrenérgicos permanecen sensibles durante el tratamiento con metildopa.

La diálisis elimina la metildopa; por lo tanto, la hipertensión puede reaparecer después de este procedimiento.

En raras ocasiones, se han observado movimientos coreoatetóticos involuntarios durante el tratamiento con metildopa en pacientes con enfermedad cerebrovascular bilateral grave. Si se producen estos movimientos, se debe interrumpir la terapia.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

La metildopa puede interferir con la medición del ácido úrico urinario por el método del fosfotungstato, la creatinina sérica por el método del picrato alcalino y la AST (SGOT) por el método colorimétrico. No se ha informado de interferencias con métodos espectrofotométricos para análisis AST (SGOT).

Como la metildopa presenta fluorescencia en las mismas longitudes de onda que las catecolaminas, es posible que se notifiquen cantidades falsamente elevadas de catecolaminas urinarias que interfieren con el diagnóstico de tumores secretores de catecolaminas como el feocromocitoma o el paraganglioma.

Es importante reconocer este fenómeno antes de que un paciente con un posible feocromocitoma sea sometido a cirugía. La metildopa no interfiere con las mediciones de VMA (ácido vanililmandélico) por aquellos métodos que convierten VMA en vainillina. La metildopa está contraindicada para el tratamiento de pacientes con un tumor secretor de catecolaminas como el feocromocitoma o el paraganglioma.

En raras ocasiones, cuando la orina se expone al aire después de la micción, puede oscurecerse debido a la descomposición de la metildopa o sus metabolitos.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



NUEVAS INTERACCIONES

Litio:

Cuando se administran concomitantemente metildopa y litio, se debe vigilar cuidadosamente al paciente para detectar síntomas de toxicidad por litio.

Otros fármacos antihipertensivos:

Cuando se usa metildopa con otros fármacos antihipertensivos, puede producirse una potenciación de la acción antihipertensiva. Se debe seguir cuidadosamente el progreso de los pacientes para detectar reacciones secundarias o manifestaciones de idiosincrasia farmacológica.

Otras clases de drogas:

El efecto antihipertensivo de Aldomet puede verse disminuido por simpaticomiméticos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos e IMAO. Además, las fenotiazinas pueden tener efectos hipotensores aditivos.

Hierro:

Varios estudios demuestran una disminución en la biodisponibilidad de la metildopa cuando se ingiere con sulfato ferroso o gluconato ferroso. Esto puede afectar negativamente al control de la presión arterial en pacientes tratados con metildopa.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

La sedación, generalmente transitoria, puede ocurrir durante el período inicial de terapia o siempre que se aumente la dosis. Si se ve afectado, los pacientes no deben intentar conducir ni utilizar maquinaria. El dolor de cabeza, la astenia o la debilidad se pueden observar como síntomas tempranos y transitorios.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ y $< 1/1000$), muy raras ($< 1 / 10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de clasificación de órganos	Término del evento adverso	Frecuencia
Infecciones e infestaciones.	Sialoadenitis	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia	No conocida
Trastornos endocrinos	Hiperprolactinemia	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Trastornos psíquicos que incluyen pesadillas, psicosis leves reversibles o depresión, disminución de la libido.	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Sedación (generalmente transitoria), dolor de cabeza, parestesia, parkinsonismo, parálisis del VII par, coreoatetosis, deterioro mental, síndrome del seno carotídeo, mareos, síntomas de insuficiencia cerebrovascular (puede deberse a una disminución de la presión arterial)	No conocida
Trastornos cardiacos	Bradicardia, angina de pecho, miocarditis, pericarditis, bloqueo auriculoventricular	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática (disminuir la dosis diaria)	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia, diarrea, colitis, sequedad de boca, glosodinia, decoloración de la lengua, pancreatitis	No conocida
Trastornos hepatobiliares	Trastornos del hígado que incluyen hepatitis, ictericia	No conocida

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (eccema, erupción liquenoide), necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, urticaria	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Síndrome similar al lupus, artralgia leve con o sin inflamación de las articulaciones, mialgia	No conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Agrandamiento de las mamas, ginecomastia, amenorrea, trastornos de la lactancia, disfunción eréctil, insuficiencia de la eyaculación	No conocida
Trastorno general y afecciones en el lugar de administración	La astenia, el edema (y el aumento de peso) generalmente se alivian con el uso de un diurético. (Suspenda la metildopa si el edema progresa o aparecen signos de insuficiencia cardíaca). Pirexia	No conocida
Investigaciones	Prueba de Coombs positiva, pruebas positivas para anticuerpos antinucleares,	No conocida
	células LE y factor reumatoide, pruebas de función hepática anormales, aumento de urea en sangre	

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto para el usuario, versión: v.Ago2020 y la información para prescribir, versión: v.Ago2020.

**3.1.9.3 SEROQUEL® 100 MG TABLETA RECUBIERTA
SEROQUEL® 200 MG TABLETA RECUBIERTA
SEROQUEL® 300 MG**

Expediente : 224715 / 224717/ 19960787

Radicado : 20211175024 / 2021052864
20211175027 / 2021054164
20211175030 / 2021052912

Fecha : 04/04/2022

Interesado : ASTRAZENECA DE COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene quetiapina fumarato (115,13mg), equivalente a quetiapina 100mg
- Cada comprimido recubierto contiene fumarato de quetiapina equivalente a 200 mg de quetiapina.
- Cada comprimido recubierto contiene fumarato de quetiapina equivalente a 300 mg de quetiapina.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

A.esquizofrenia

B.trastorno bipolar incluyendo: episodios maníacos asociados con trastorno bipolar. Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar i (episodio maníaco, maníaco mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

Contraindicaciones

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia.

Precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con tdm, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial).

Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes. Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (sep) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con tdm la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (sep) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión.

Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$) en estudios clínicos. La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis. Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistente y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/l$). Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con seroquel. Estos pacientes deben tener un rgb y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (ran) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar la diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como la hiperglucemia o la hiperglicemia.

Lípidos

Se han observado elevaciones de los triglicéridos, colesterol ldl y total, y reducciones en el hdl en los estudios clínicos sobre la quetiapina. Los cambios en los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Tromboembolismo venoso (tev)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (tev) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tev, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de tev antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo. Entre los informes post-mercadeo, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con quetiapina. Quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno

El tratamiento antipsicótico, incluso con quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neurolépticos. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del qt

En los estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos qt absolutos. Sin embargo, se han notificado casos de prolongación del qt a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del qt.

Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo qt y con neurolépticos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del qt, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de qt largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas cutáneas graves (racs), incluido el síndrome de stevens-johnson (sjs), la necrólisis epidérmica tóxica (net), pustulosis exantemática generalizada aguda (pega), eritema multiforme (em) y la reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las racs suelen presentar uno o más de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso el cual puede ser prurítico o asociado con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Interacciones

Véase también la sección "interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción".

La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoina puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Pacientes de edad avanzada con demencia senil

Seroquel® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia. Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; rango: 56-99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los adrs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de seroquel contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021017107, 2021017108, 2021017109 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 SEM numeral 3.1.9.8 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto profesional versión 1-2022 Doc ID-000475078 V. 8.0 allegado mediante respuesta a auto
- Información para prescribir versión Clave 1-2022 (Doc ID-000475078 V. 8.0) allegado mediante respuesta a auto

Nueva dosificación

Adultos

Tratamiento de la esquizofrenia:

SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4).

Del Día 4 en adelante, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar la dosis eficaz normal de 300 a 450 mg al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, la dosis puede ajustarse entre 150 y 750 mg al día.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). La dosis puede ajustarse hasta un máximo de 800 mg al día para el Día 6, mediante incrementos de hasta 200 mg al día.

La dosis puede ajustarse entre 200 y 800 mg al día en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente. La dosis eficaz usual se ubica entre 400 y 800 mg al día.

Tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse una vez al día antes de dormir, con o sin alimentos.

La dosis debe ajustarse de la siguiente manera: 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis de SEROQUEL® puede ajustarse a 400 mg el Día 5 e incrementarse hasta 600 mg para el Día 8.

El efecto antidepresivo de SEROQUEL® se demostró con dosis de 300 y 600 mg; sin embargo, no se observó ningún beneficio adicional en el grupo tratado con 600 mg (véanse las secciones “4.8 Reacciones adversas” y “5.1 Eficacia clínica”).

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I:

Los pacientes que han respondido a una terapia combinada de SEROQUEL® con un estabilizador del ánimo (litio o valproato) durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 400 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Los pacientes que han respondido a SEROQUEL® durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 300 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, SEROQUEL® debe usarse con precaución en personas de edad avanzada, en particular durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.

Puede ser necesario reducir la velocidad de ajuste de la dosis, y la dosis terapéutica diaria debe ser más baja que la utilizada en los pacientes más jóvenes. La depuración plasmática media de quetiapina disminuyó entre un 30 y 50% en pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes jóvenes.

Niños y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y efectividad de SEROQUEL® en niños menores de 18 años de edad (Ver advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo que debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática comprobada, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben empezar el tratamiento con 25 mg al día. La dosis puede aumentarse con incrementos diarios de 25 a 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial).

Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes. Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento.

Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión.

Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en estudios clínicos. La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis. Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistente y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$). Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con Seroquel. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El consumo de estos medicamentos puede exacerbar la diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como la hiperglucemia o la hiperglucemia.

Lípidos

Se han observado elevaciones de los triglicéridos, colesterol LDL y total, y reducciones en el HDL en los estudios clínicos sobre la quetiapina. Los cambios en los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo. Entre los informes post-mercadeo, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con quetiapina. Quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tratamiento antipsicótico, incluso con quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neuroleptícos. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del QT

En los estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos QT absolutos. Sin embargo, se han notificado casos de prolongación del QT a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del QT.

Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo QT y con neuroleptícos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del QT, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de QT largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves (RACS), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Eritema Multiforme (EM) y la Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las RACS suelen presentar uno o más de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso el cual puede ser prurítico o asociado con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Interacciones

Véase también la sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoina puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Pacientes de edad avanzada con demencia senil

SEROQUEL® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; Rango: 56-99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los ADRs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de Seroquel contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción Sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante

Nuevas reacciones adversas

Las Reacciones Adversas al Medicamento (ADRs, por su sigla en inglés) más comúnmente reportadas con quetiapina (>10%) son somnolencia, mareo, boca seca, síntomas de abstinencia (descontinuación), elevaciones en los niveles séricos de triglicéridos, elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL), reducciones en el colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

La tabla que sigue (Tabla 1) presenta las incidencias de reacciones adversas asociadas con el tratamiento con quetiapina, siguiendo la presentación recomendada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, Grupo de trabajo III, 1995).

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 1. Reacciones adversas

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥ 10%)	Trastornos gastrointestinales	Boca seca
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síntomas de abstinencia (retiro del tratamiento) ^{a,l}
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de triglicéridos ^{a,k} Elevaciones del colesterol total (principalmente del colesterol de LDL) ^{a,l} Reducciones en el colesterol HDL ^{a,r} Aumento de peso ^c Disminuciones de la hemoglobina ^s
	Trastornos del sistema nervioso	Mareo ^{a,e,q} Somnolencia ^{b,q} Síntomas extrapiramidales ^{a,p}
Frecuentes (≥ 1% y < 10%)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia ^{a,x}
	Trastornos cardíacos	Taquicardia ^{a,e} Palpitaciones ^t
	Trastornos oculares	Visión borrosa
	Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Vómito ^v
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Astenia leve Edema periférico Irritabilidad Pírexia

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las alanino aminotransferasas séricas (ALT) ^d Elevaciones en los niveles de gamma-GT ^d Disminución del recuento de neutrófilos, ^g Aumento de los eosinófilos ^w Aumento de la glucemia a un grado correspondiente a hiperglucemia ^{a, h} Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^o Reducciones en la T ₄ total ^u Reducciones en la T ₄ libre ^u Reducciones en la T ₃ total ^u Incrementos en la TSH ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Disartria
	Trastornos del metabolismo y la nutrición	Aumento del apetito
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^t
	Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática ^{a, e, g}
	Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales y pesadillas
Poco frecuentes (≥ 0.1% y < 1%)	Trastornos cardíacos	Bradicardia ^v
	Trastornos gastrointestinales	Disfagia ^{a, i}
	Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
	Exploraciones complementarias	Elevaciones en la aspartato aminotransferasa sérica (AST) ^d Disminución del recuento de plaquetas ⁿ Reducciones en la T ₃ libre ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^a Síndrome de las piernas inquietas Discinesia tardía ^a Sincope ^{a, e, g} Estado de confusión
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis
	Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síndrome maligno por neurolépticos ^a Hipotermia
Raras (≥ 0.01% y < 0.1%)	Trastornos hepato biliares	Hepatitis con o sin ictericia

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa ^m
		Agranulocitosis ^z
	Trastornos Psiquiátricos	Sonambulismo y otros eventos relacionados
	Trastornos del sistema reproductor y mamario	Priapismo Galactorrea
	Trastornos gastrointestinales	Obstrucción/íleo intestinal
Muy raras (< 0.01%)	Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Rabdomiolisis
	Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica ^f
Desconocida	Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Abstinencia neonatal ^{aa}
	Trastornos de la piel y subcutáneos	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) Eritema Multiforme (EM) Vasculitis cutánea

- a. Véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.
- B. Puede ocurrir somnolencia, generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento, que suele resolverse sin interrumpir la administración de quetiapina.
- C. Aumento de peso $\geq 7\%$ con respecto al valor inicial. Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.
- d. En algunos pacientes tratados con quetiapina se han observado elevaciones asintomáticas (cambio de un valor normal a $\geq 3X$ ULN (3 veces el límite superior normal) en cualquier momento) de las concentraciones séricas de transaminasas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones han sido generalmente reversibles sin interrumpir el tratamiento con quetiapina.
- e. Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa 1, quetiapina puede provocar hipotensión ortostática acompañada de mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.
- f. Se ha decidido incluir la reacción anafiláctica debido a informes de farmacovigilancia.
- g. Entre los pacientes que tenían un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y que participaron en los estudios clínicos a corto plazo sobre la monoterapia, controlados con placebo, se registró un recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 1.9% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 1.5% con el placebo. La

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



incidencia de $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ fue de 0.2% en pacientes tratados con quetiapina y 0.2% en pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo antes de la modificación del protocolo que introdujo la exclusión de los pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, entre los pacientes con un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, se registró un recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 0.21% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 0% de los pacientes tratados con un placebo.

h. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o glucemia posprandial ≥ 200 mg/dL al menos en una ocasión.

i. El aumento de la incidencia de disfagia con la quetiapina frente al placebo se observó únicamente en los estudios clínicos sobre la depresión bipolar.

j. En los estudios clínicos controlados con placebo sobre la monoterapia aguda que evaluaron los síntomas de abstinencia, la incidencia agregada de síntomas de abstinencia tras el cese abrupto del tratamiento fue del 12.1% con la quetiapina y del 6.7% con el placebo. La incidencia agregada de reacciones adversas individuales (por ejemplo, insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómito, mareos e irritabilidad) no superó el 5.3% en ninguno de los grupos y las reacciones se resolvieron generalmente 1 semana después del retiro del tratamiento.

k. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 150 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

l. Colesterol ≥ 240 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 200 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

m Basado en las reacciones adversas de elevación de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa sin relación con el síndrome maligno por neurolépticos que se notificaron durante los estudios clínicos.

n. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ al menos en una ocasión.

o. Concentraciones de prolactina (pacientes ≥ 18 años): > 20 $\mu g/L$ en los varones y > 30 $\mu g/L$ en las mujeres en cualquier momento.

p. Véase el texto a continuación.

q. Puede provocar caídas.

r. Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres en cualquier momento.

s. Ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 11% de pacientes tratados con quetiapina en todos los estudios, incluyendo extensiones abiertas. En estudios placebo-controlados a corto plazo, ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 8.3% de pacientes que estaban recibiendo quetiapina comparado con el 6.2% de pacientes que recibieron placebo.

t. Estos reportes ocurrieron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

u. Con base en los cambios de nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en la

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) y el cambio en la TSH es > 5 mIU/L en cualquier momento.

v. Con base en el índice aumentado de vómito en pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).

w. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en eosinófilos se definen como $\geq 1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

x. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en el recuento de leucocitos (WBCs, sigla en inglés) se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

y. Puede ocurrir durante el inicio del tratamiento o cerca del mismo, y estar relacionado con hipotensión o síncope. La frecuencia se basa en los informes de eventos adversos de bradicardia y eventos relacionados, en todos los estudios clínicos con quetiapina.

z. Con base en la frecuencia de pacientes con neutropenia severa ($<0.5 \times 10^9/\text{L}$) e infección durante todos los estudios clínicos de quetiapina.

aa. Véase sección Embarazo y lactancia.

Síntomas extrapiramidales

Los siguientes estudios clínicos (monoterapia y tratamiento combinado) en pacientes adultos incluyeron el tratamiento con SEROQUEL® y SEROQUEL XR®.

En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la esquizofrenia y la manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la observada con el placebo (esquizofrenia: 7.8% con quetiapina y 8.0% con el placebo; manía bipolar: 11.2% con quetiapina y 11.4% con el placebo). En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 8.9% con quetiapina frente al 3.8% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, agitación, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fue generalmente baja y no superó el 4% en ninguno de los grupos. En los estudios a largo plazo en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales que surgieron durante el tratamiento fue similar entre quetiapina y el placebo.

Concentraciones de hormonas tiroideas

La quetiapina se asoció con reducciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormona tiroidea. En estudios clínicos placebo-controlados a corto plazo, la incidencia de cambios potenciales clínicamente significativos en los niveles de la hormona tiroidea fueron: T4 total: 3.4 % para quetiapina versus 0.6 % para placebo; T4 libre: 0.7% para quetiapina versus 0.1% para placebo; T3 total: 0.54 % para quetiapina versus 0.0% para placebo y T3

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



libre: 0.2% para quetiapina versus 0.0% para placebo. La incidencia de cambios en la TSH fue de 3.2 % para quetiapina versus 2.7 % para placebo. En estudios placebo-controlados de monoterapia a corto plazo, la incidencia de cambios recíprocos, potenciales, clínicamente significativos en la T3 y TSH fue de 0.0 % tanto para quetiapina como para placebo y 0.1% para quetiapina versus 0.0 % para placebo para cambios en la T4 y TSH. Estos cambios en los niveles de hormona tiroidea generalmente no se asocian con hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en la T4 total y libre fue máxima dentro de las primeras seis semanas de tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la cesación del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 libre, independientemente de la duración del tratamiento. En ocho pacientes en quienes se midió la TBG, los niveles de ésta no se modificaron.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años)

En los niños y adolescentes pueden preverse las mismas reacciones adversas que en los adultos. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se presentan con una mayor frecuencia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) que, en la población adulta, o que no se han identificado en adultos.

Tabla 2. Reacciones adversas en niños y adolescentes

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥ 10%)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^a Aumentos de la presión arterial ^b
	Trastornos gastrointestinales	Vómito
Comunes (≥1% - <10 %)	Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales	Rinitis
	Trastornos del sistema nervioso	Síncope

a Concentraciones de prolactina (pacientes menores de 18 años): > 20 µg/L en los varones, > 26 µg/L en las mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes presentaron un aumento de la concentración de prolactina hasta > 100 µg/L.

b Por encima del umbral de definición de una variación de importancia clínica (adaptado de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU [NIH]) o aumentos > 20 mmHg de la presión sistólica o >10 mmHg de la presión diastólica en cualquier

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



momento en dos estudios controlados con placebo sobre el tratamiento agudo (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

Aumento de peso en niños y adolescentes

En un estudio placebo-controlado de 6 semanas en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 2.0 kg en el grupo SEROQUEL® y -0.4 kg en el grupo placebo. El veintiuno por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 7% de pacientes tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

En un estudio placebo-controlado de 3 semanas en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.7 kg en el grupo SEROQUEL® y 0.4 kg en el grupo placebo. El doce por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 0% de pacientes tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

En el estudio abierto que enroló pacientes de los dos estudios anteriores, el 63% de pacientes (241/380) completó 26 semanas de tratamiento con SEROQUEL®. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento promedio en el peso corporal fue de 4.4 kg. El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes aumentó $\geq 7\%$ de su peso corporal, no ajustado para crecimiento normal. Con el fin de realizar ajuste para crecimiento normal durante 26 semanas se utilizó un incremento de por lo menos 0.5 desviación estándar t desde el nivel basal en el IMC como una medida de un cambio clínicamente significativo; el 18.3% de los pacientes tratados con SEROQUEL® cumplió este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

En un estudio placebo-controlado, de 8 semanas, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.4 kg en el grupo SEROQUEL XR® y 0.6 kg en el grupo placebo. El 13.7% de los pacientes tratados con SEROQUEL XR® y el 6.8% de los tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

Síntomas extrapiramidales en niños y adolescentes

En un estudio clínico a corto plazo sobre la monoterapia, controlado con placebo, en adolescentes esquizofrénicos (de 13 a 17 años), la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 12.9% con el SEROQUEL® y del 5.3% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, temblor trastorno extrapiramidal, hipocinesia, agitación, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular y discinesia) fue generalmente baja y no superó el 4.1% en ninguno de los grupos. En un estudio controlado con placebo a corto plazo sobre la monoterapia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 3.6% con el SEROQUEL® y del 1.1% con el placebo.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En un estudio de monoterapia a corto plazo, placebo-controlado, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 1.1% para SEROQUEL XR® y 0.0% para placebo.

Modificación de interacciones

En vista de los efectos básicos de la quetiapina en el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar quetiapina con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

Se debe tener precaución al tratar pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos Imipramina (un conocido inhibidor del CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP 3A4 y del CYP 2D6).

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina. Cuando se administró SEROQUEL® y litio en forma concomitante, no se modificó la farmacocinética del litio.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y SEROQUEL® frente a placebo y SEROQUEL® en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

Al coadministrar valproato sódico y quetiapina, no se observaron modificaciones de importancia clínica en la farmacocinética. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares utilizados frecuentemente.

Se debe tener precaución cuando se administre quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe, causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se han producido reportes de resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para la metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de resultados cuestionables de tamizaje con inmunoensayo a través de una técnica cromatográfica apropiada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado se acoge al concepto emitido en el Acta No. 19 de 2021, numeral 3.1.9.8., por tanto, ratifica concepto y aprueba la posología, inserto y la información para prescribir ajustados a dicho concepto, con la siguiente información:

Nueva dosificación

Adultos

Tratamiento de la esquizofrenia:

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4).

Del Día 4 en adelante, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar la dosis eficaz normal de 300 a 450 mg al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, la dosis puede ajustarse entre 150 y 750 mg al día.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). La dosis puede ajustarse hasta un máximo de 800 mg al día para el Día 6, mediante incrementos de hasta 200 mg al día.

La dosis puede ajustarse entre 200 y 800 mg al día en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente. La dosis eficaz usual se ubica entre 400 y 800 mg al día.

Tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse una vez al día antes de dormir, con o sin alimentos.

La dosis debe ajustarse de la siguiente manera: 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis de SEROQUEL® puede ajustarse a 400 mg el Día 5 e incrementarse hasta 600 mg para el Día 8.

El efecto antidepresivo de SEROQUEL® se demostró con dosis de 300 y 600 mg; sin embargo, no se observó ningún beneficio adicional en el grupo tratado con 600 mg (véanse las secciones “4.8 Reacciones adversas” y “5.1 Eficacia clínica”).

Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I:

Los pacientes que han respondido a una terapia combinada de SEROQUEL® con un estabilizador del ánimo (litio o valproato) durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 400 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Los pacientes que han respondido a SEROQUEL® durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 300 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, **SEROQUEL®** debe usarse con precaución en personas de edad avanzada, en particular durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.

Puede ser necesario reducir la velocidad de ajuste de la dosis, y la dosis terapéutica diaria debe ser más baja que la utilizada en los pacientes más jóvenes. La depuración plasmática media de quetiapina disminuyó entre un 30 y 50% en pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes jóvenes.

Niños y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y efectividad de **SEROQUEL®** en niños menores de 18 años de edad (Ver advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo que debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática comprobada, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben empezar el tratamiento con 25 mg al día. La dosis puede aumentarse con incrementos diarios de 25 a 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial).

Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes. Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión.

Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en estudios clínicos. La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



dosis. Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistente y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$). Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con Seroquel. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar la diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como la hiperglucemia o la hiperglicemia.

Lípidos

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han observado elevaciones de los triglicéridos, colesterol LDL y total, y reducciones en el HDL en los estudios clínicos sobre la quetiapina. Los cambios en los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo. Entre los informes post-mercadeo, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con quetiapina. Quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno

El tratamiento antipsicótico, incluso con quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neurolépticos. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia,

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del QT

En los estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos QT absolutos. Sin embargo, se han notificado casos de prolongación del QT a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del QT.

Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo QT y con neurolépticos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del QT, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de QT largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves (RACS), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Eritema Multiforme (EM) y la Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las RACS suelen presentar uno o más de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso el cual puede ser prurítico o asociado con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Interacciones

Véase también la sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoina puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Pacientes de edad avanzada con demencia senil

SEROQUEL® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; Rango: 56-99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los ADRs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de Seroquel contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción Sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante

Nuevas reacciones adversas

Las Reacciones Adversas al Medicamento (ADRs, por su sigla en inglés) más comúnmente reportadas con quetiapina (>10%) son somnolencia, mareo, boca seca, síntomas de abstinencia (descontinuación), elevaciones en los niveles séricos de triglicéridos, elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL), reducciones en el colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

La tabla que sigue (Tabla 1) presenta las incidencias de reacciones adversas asociadas con el tratamiento con quetiapina, siguiendo la presentación recomendada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, Grupo de trabajo III, 1995).

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 1. Reacciones adversas

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥ 10%)	Trastornos gastrointestinales	Boca seca
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síntomas de abstinencia (retiro del tratamiento) ^{a,l}
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de triglicéridos ^{a,k} Elevaciones del colesterol total (principalmente del colesterol de LDL) ^{a,l} Reducciones en el colesterol HDL ^{a,r} Aumento de peso ^c Disminuciones de la hemoglobina ^s
	Trastornos del sistema nervioso	Mareo ^{a,e,q} Somnolencia ^{b,q} Síntomas extrapiramidales ^{a,p}
Frecuentes (≥ 1% y < 10%)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia ^{a,x}
	Trastornos cardiacos	Taquicardia ^{a,e} Palpitaciones ^t
	Trastornos oculares	Visión borrosa
	Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Vomito ^v
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Astenia leve Edema periférico Irritabilidad Pirexia

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las alanino aminotransferasas séricas (ALT) ^d Elevaciones en los niveles de gamma-GT ^d Disminución del recuento de neutrófilos, ^q Aumento de los eosinófilos ^w Aumento de la glucemia a un grado correspondiente a hiperglucemia ^{a, h} Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^o Reducciones en la T ₄ total ^u Reducciones en la T ₄ libre ^u Reducciones en la T ₃ total ^u Incrementos en la TSH ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Disartria
	Trastornos del metabolismo y la nutrición	Aumento del apetito
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^t
	Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática ^{a, e, q}
	Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales y pesadillas
Poco frecuentes (≥ 0.1% y < 1%)	Trastornos cardíacos	Bradicardia ^y
	Trastornos gastrointestinales	Disfagia ^{a, l}
	Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
	Exploraciones complementarias	Elevaciones en la aspartato aminotransferasa sérica (AST) ^d Disminución del recuento de plaquetas ⁿ Reducciones en la T ₃ libre ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^a Síndrome de las piernas inquietas Discinesia tardía ^a Síncope ^{a, e, q} Estado de confusión
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis
	Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síndrome maligno por neurolepticos ^a Hipotermia
Raras (≥ 0.01% y < 0.1%)	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis con o sin ictericia

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa ^m
		Agranulocitosis ^z
	Trastornos Psiquiátricos	Sonambulismo y otros eventos relacionados
	Trastornos del sistema reproductor y mamario	Priapismo Galactorrea
	Trastornos gastrointestinales	Obstrucción/íleo intestinal
Muy raras ($< 0.01\%$)	Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Rabdomiolisis
	Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica ^f
Desconocida	Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Abstinencia neonatal ^{aa}
	Trastornos de la piel y subcutáneos	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) Eritema Multiforme (EM) Vasculitis cutánea

- a. Véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.
- B. Puede ocurrir somnolencia, generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento, que suele resolverse sin interrumpir la administración de quetiapina.
- C. Aumento de peso $\geq 7\%$ con respecto al valor inicial. Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.
- d. En algunos pacientes tratados con quetiapina se han observado elevaciones asintomáticas (cambio de un valor normal a $\geq 3X$ ULN (3 veces el límite superior normal) en cualquier momento) de las concentraciones séricas de transaminasas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones han sido generalmente reversibles sin interrumpir el tratamiento con quetiapina.
- e. Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa 1, quetiapina puede provocar hipotensión ortostática acompañada de mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.
- f. Se ha decidido incluir la reacción anafiláctica debido a informes de farmacovigilancia.
- g. Entre los pacientes que tenían un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y que participaron en los estudios clínicos a corto plazo sobre la monoterapia, controlados

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



con placebo, se registró un recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 1.9% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 1.5% con el placebo. La incidencia de $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ fue de 0.2% en pacientes tratados con quetiapina y 0.2% en pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo antes de la modificación del protocolo que introdujo la exclusión de los pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, entre los pacientes con un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, se registró un recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 0.21% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 0% de los pacientes tratados con un placebo.

h. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o glucemia posprandial ≥ 200 mg/dL al menos en una ocasión.

i. El aumento de la incidencia de disfagia con la quetiapina frente al placebo se observó únicamente en los estudios clínicos sobre la depresión bipolar.

j. En los estudios clínicos controlados con placebo sobre la monoterapia aguda que evaluaron los síntomas de abstinencia, la incidencia agregada de síntomas de abstinencia tras el cese abrupto del tratamiento fue del 12.1% con la quetiapina y del 6.7% con el placebo. La incidencia agregada de reacciones adversas individuales (por ejemplo, insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómito, mareos e irritabilidad) no superó el 5.3% en ninguno de los grupos y las reacciones se resolvieron generalmente 1 semana después del retiro del tratamiento.

k. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 150 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

l. Colesterol ≥ 240 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 200 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

m Basado en las reacciones adversas de elevación de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa sin relación con el síndrome maligno por neurolépticos que se notificaron durante los estudios clínicos.

n. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ al menos en una ocasión.

o. Concentraciones de prolactina (pacientes ≥ 18 años): > 20 $\mu g/L$ en los varones y > 30 $\mu g/L$ en las mujeres en cualquier momento.

p. Véase el texto a continuación.

q. Puede provocar caídas.

r. Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres en cualquier momento.

s. Ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 11% de pacientes tratados con quetiapina en todos los estudios, incluyendo extensiones abiertas. En estudios placebo-controlados a corto plazo, ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 8.3% de pacientes

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



que estaban recibiendo quetiapina comparado con el 6.2% de pacientes que recibieron placebo.

t. Estos reportes ocurrieron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

u. Con base en los cambios de nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en la T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) y el cambio en la TSH es $> 5 \text{ mIU/L}$ en cualquier momento.

v. Con base en el índice aumentado de vómito en pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).

w. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en eosinófilos se definen como $\geq 1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

x. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en el recuento de leucocitos (WBCs, sigla en inglés) se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

y. Puede ocurrir durante el inicio del tratamiento o cerca del mismo, y estar relacionado con hipotensión o síncope. La frecuencia se basa en los informes de eventos adversos de bradicardia y eventos relacionados, en todos los estudios clínicos con quetiapina.

z. Con base en la frecuencia de pacientes con neutropenia severa ($<0.5 \times 10^9/\text{L}$) e infección durante todos los estudios clínicos de quetiapina.

aa. Véase sección Embarazo y lactancia.

Síntomas extrapiramidales

Los siguientes estudios clínicos (monoterapia y tratamiento combinado) en pacientes adultos incluyeron el tratamiento con SEROQUEL® y SEROQUEL XR®.

En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la esquizofrenia y la manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la observada con el placebo (esquizofrenia: 7.8% con quetiapina y 8.0% con el placebo; manía bipolar: 11.2% con quetiapina y 11.4% con el placebo). En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 8.9% con quetiapina frente al 3.8% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, agitación, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fue generalmente baja y no superó el 4% en ninguno de los grupos. En los

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



estudios a largo plazo en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales que surgieron durante el tratamiento fue similar entre quetiapina y el placebo.

Concentraciones de hormonas tiroideas

La quetiapina se asoció con reducciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormona tiroidea. En estudios clínicos placebo-controlados a corto plazo, la incidencia de cambios potenciales clínicamente significativos en los niveles de la hormona tiroidea fueron: T4 total: 3.4 % para quetiapina versus 0.6 % para placebo; T4 libre: 0.7% para quetiapina versus 0.1% para placebo; T3 total: 0.54 % para quetiapina versus 0.0% para placebo y T3 libre: 0.2% para quetiapina versus 0.0% para placebo. La incidencia de cambios en la TSH fue de 3.2 % para quetiapina versus 2.7 % para placebo. En estudios placebo-controlados de monoterapia a corto plazo, la incidencia de cambios recíprocos, potenciales, clínicamente significativos en la T3 y TSH fue de 0.0 % tanto para quetiapina como para placebo y 0.1% para quetiapina versus 0.0 % para placebo para cambios en la T4 y TSH. Estos cambios en los niveles de hormona tiroidea generalmente no se asocian con hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en la T4 total y libre fue máxima dentro de las primeras seis semanas de tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la cesación del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 libre, independientemente de la duración del tratamiento. En ocho pacientes en quienes se midió la TBG, los niveles de ésta no se modificaron.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años)

En los niños y adolescentes pueden preverse las mismas reacciones adversas que en los adultos. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se presentan con una mayor frecuencia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) que, en la población adulta, o que no se han identificado en adultos.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 2. Reacciones adversas en niños y adolescentes

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy (≥ 10%)	frecuentes Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^a
	Trastornos gastrointestinales	Aumentos de la presión arterial ^b Vómito
Comunes (≥1% - <10 %)	Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales	Rinitis
	Trastornos del sistema nervioso	Síncope

a Concentraciones de prolactina (pacientes menores de 18 años): > 20 µg/L en los varones, > 26 µg/L en las mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes presentaron un aumento de la concentración de prolactina hasta > 100 µg/L.

b Por encima del umbral de definición de una variación de importancia clínica (adaptado de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU [NIH]) o aumentos > 20 mmHg de la presión sistólica o >10 mmHg de la presión diastólica en cualquier momento en dos estudios controlados con placebo sobre el tratamiento agudo (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

Aumento de peso en niños y adolescentes

En un estudio placebo-controlado de 6 semanas en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 2.0 kg en el grupo SEROQUEL® y -0.4 kg en el grupo placebo. El veintiuno por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 7% de pacientes tratados con placebo aumentaron ≥ 7 % de su peso corporal.

En un estudio placebo-controlado de 3 semanas en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.7 kg en el grupo SEROQUEL® y 0.4 kg en el grupo placebo. El doce por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 0% de pacientes tratados con placebo aumentaron ≥ 7 % de su peso corporal.

En el estudio abierto que enroló pacientes de los dos estudios anteriores, el 63% de pacientes (241/380) completó 26 semanas de tratamiento con SEROQUEL®. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento promedio en el peso corporal fue de 4.4

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



kg. El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes aumentó $\geq 7\%$ de su peso corporal, no ajustado para crecimiento normal. Con el fin de realizar ajuste para crecimiento normal durante 26 semanas se utilizó un incremento de por lo menos 0.5 desviación estándar t desde el nivel basal en el IMC como una medida de un cambio clínicamente significativo; el 18.3% de los pacientes tratados con SEROQUEL® cumplió este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

En un estudio placebo-controlado, de 8 semanas, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.4 kg en el grupo SEROQUEL XR® y 0.6 kg en el grupo placebo. El 13.7% de los pacientes tratados con SEROQUEL XR® y el 6.8% de los tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

Síntomas extrapiramidales en niños y adolescentes

En un estudio clínico a corto plazo sobre la monoterapia, controlado con placebo, en adolescentes esquizofrénicos (de 13 a 17 años), la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 12.9% con el SEROQUEL® y del 5.3% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, temblor trastorno extrapiramidal, hipocinesia, agitación, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular y discinesia) fue generalmente baja y no superó el 4.1% en ninguno de los grupos. En un estudio controlado con placebo a corto plazo sobre la monoterapia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 3.6% con el SEROQUEL® y del 1.1% con el placebo.

En un estudio de monoterapia a corto plazo, placebo-controlado, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 1.1% para SEROQUEL XR® y 0.0% para placebo.

Modificación de interacciones

En vista de los efectos básicos de la quetiapina en el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar quetiapina con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

Se debe tener precaución al tratar pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



(dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos Imipramina (un conocido inhibidor del CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP 3A4 y del CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

Cuando se administró SEROQUEL® y litio en forma concomitante, no se modificó la farmacocinética del litio.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y SEROQUEL® frente a placebo y SEROQUEL® en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Al coadministrar valproato sódico y quetiapina, no se observaron modificaciones de importancia clínica en la farmacocinética. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares utilizados frecuentemente.

Se debe tener precaución cuando se administre quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe, causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se han producido reportes de resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para la metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de resultados cuestionables de tamizaje con inmunoensayo a través de una técnica cromatográfica apropiada

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto profesional versión 1-2022 Doc ID-000475078 V. 8.0 y la información para prescribir versión Clave 1-2022 (Doc ID-000475078 V. 8.0) allegado mediante respuesta a auto.

3.1.9.4 IMBRUVICA® CAPSULAS 140MG

Expediente : 20078755
Radicado : 20221058718
Fecha : 11/04/2022
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:
Cada cápsula dura contiene 140mg de ibrutinib

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (lcm) imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (llc/llcp). Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con llc/llcp.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



macroglobulinemia de waldenström (mw). Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con mw.

linfoma de zona marginal (lzm). Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con lzm que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti cd 20.

enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc). Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Contraindicaciones

Pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Advertencias y precauciones:

Eventos relacionados con hemorragias. Se han reportado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con imbruvica®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos hemorrágicos menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos hemorrágicos mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

se excluyó de la participación en los estudios de fase 2 y 3 de imbruvica® a los pacientes que requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina k. La warfarina u otros antagonistas de la vitamina k no se deben administrar concomitantemente con imbruvica®. Se debe evitar los suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina e.

se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección propiedades farmacodinámicas). El uso de imbruvica® en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función plaquetaria puede incrementar el riesgo de hemorragia.

el tratamiento con imbruvica® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

no se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

leucostasis. Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con imbruvica®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcl) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de imbruvica®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

infecciones. Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con imbruvica®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (pml) y reactivación de hepatitis b en pacientes tratados con imbruvica®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos e ictericia) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

citopenias. Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

enfermedad pulmonar intersticial (epi). Se han reportado casos de epi en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de epi en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con imbruvica® y manejar adecuadamente la epi. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y seguir las guías de modificación de la dosis.

fibrilación auricular. Se ha reportado fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes tratados con imbruvica®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar fibrilación auricular. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ecg) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos) o aparición reciente de disnea. En el caso de fibrilación auricular persistente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y siga las guías de modificación de la dosis.

síndrome de lisis tumoral. Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con imbruvica®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

cáncer de piel distinto del melanoma. El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

prolongación de intervalo pr. Imbruvica® ocasiona prolongación del intervalo pr en el electrocardiograma (ecg) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anomalías del sistema de conducción preexistentes (por ejemplo, bloqueo av de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

diarrea. En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células b tratados con imbruvica®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) tratados con imbruvica®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



embarazo y lactancia. Embarazo: no existen estudios adecuados y bien controlados con imbruvica® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de imbruvica® en mujeres embarazadas puede causar daño fetal. No se debe utilizar imbruvica® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras toman imbruvica®. Aquellas que emplean métodos hormonales anticonceptivos deben añadir un método de barrera. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras toman imbruvica® y hasta por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se debe informar al paciente sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el período de tiempo necesario después del tratamiento con imbruvica® para que sea seguro quedar embarazada.

se debe advertir a los hombres no procrear ni donar esperma mientras reciban imbruvica® y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección información no clínica - fertilidad).

se estudiaron los efectos de ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas las cuales recibieron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el auc de ibrutinib y 9,5 veces el auc del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con el incremento de abortos post-implante y con el incremento en las malformaciones viscerales (corazón y vasos principales). Ibrutinib en dosis de 40 mg/kg/día (aproximadamente 5,6 veces el auc de ibrutinib y 4,0 veces el auc del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con la disminución del peso fetal. Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor fue asociado con malformaciones esqueléticas (esternones fusionados), e ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día fue asociado con un incremento de los abortos post-implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2,0 veces la exposición [auc] en pacientes con lcn a quienes se les administró 560 mg diarios de ibrutinib y 2,8 veces la exposición en pacientes con llc a quienes se les administró una dosis de 420 mg de ibrutinib por día).

lactancia. No se conoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan por la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, y dado el potencial de las reacciones adversas graves de imbruvica® en los infantes lactantes, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con imbruvica®.

efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Se ha reportado fatiga, mareos y astenia en algunos pacientes que recibieron imbruvica® y deben ser consideradas al evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

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

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CCDS 6 NOVIEMBRE DE 2021 allegado mediante radicado 20221058718
- Información para prescribir versión CCDS 6 NOVIEMBRE DE 2021 allegado mediante radicado 20221058718

Nueva dosificación

Posología y administración

Vía de administración: Oral.

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, sin abrirse, romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja. La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg (es decir, cuatro cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg (es decir, 3 cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis en una cápsula (es decir, 140 mg diarios). Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Nuevas precauciones o advertencias

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado. Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400000/\text{mL}$) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica,

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas y falla cardíaca

Se han reportado arritmias cardíacas graves y fatales o insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Los pacientes con comorbilidades cardíacas significativas pueden tener un mayor riesgo de eventos, incluyendo eventos cardíacos fatales repentinos. Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular, taquiarritmia ventricular y falla cardíaca, en particular en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Se debe realizar una evaluación clínica adecuada del antecedente y de la función cardíaca antes de iniciar IMBRUVICA®. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento para detectar signos de deterioro clínico de la función cardíaca y deben ser manejados clínicamente. Considerar una evaluación adicional (por ejemplo, electrocardiograma, ECG), según se indique para los pacientes con problemas cardiovasculares. En el caso que los signos y los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con IMBRUVICA®.

La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. La LHH se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, elevación de la ferritina en suero y citopenias. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la LHH. Hay que evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica y considerar el diagnóstico de LHH.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nuevas Reacciones Adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y siete estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA y E1912) que incluyeron 1552 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), trombocitopenia, náuseas, pirexia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1552)

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	20	1
	Infección de la piel*	15	3
	Neumonía**	14	8
	Sinusitis*	10	1
	Infección del tracto urinario	9	2
	Sepsis**	4	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
	Carcinoma de células basales	4	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	38	29
	Trombocitopenia*	32	9
	Linfocitosis*	19	14
	Leucocitosis	5	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	10	1
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	<1
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia**	32	1
	Hematomas*	25	1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	6	0
	Hematoma subdural*	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	42	3
	Náuseas	28	1
	Estreñimiento	16	<1

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Vómitos	14	1
	Estomatitis*	14	1
	Erupción cutánea*	35	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Angioedema	<1	<1
	Dolor musculoesquelético*	37	3
	Artralgia	20	2
	Espasmos musculares	14	<1
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	22	1
	Edema periférico	18	1
Investigaciones	Creatinina sanguínea incrementada	11	<1

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 6% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, erupción cutánea y artralgia. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis (ver sección Advertencias y precauciones).

Ancianos

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 52% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad).

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63)

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos del tratamiento de seguridad a largo plazo con IMBRUVICA® durante 5 años de 1284 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646, LCM refractaria/con recaídas n = 370 y MW n= 106). La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para MW fue 47 meses (rango, 0.3 a 61 meses) y el 78% y 46% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5). La incidencia global para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando son conocidos.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares	
Hemorragia ocular	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Insuficiencia cardíaca*†	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*†	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatitis neutrofílica*	Rara

Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular†	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara
Accidente cerebrovascular isquémico†	Rara

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nuevas interacciones

Interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{máx} y AUC₀ último, por sus siglas en inglés) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados (n = 47) o potentes (n = 19) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A • Posaconazol a dosis altas ^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol	280 mg una vez al día.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	• Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	
	• Posaconazol a dosis altas^a	140 mg una vez al día
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo muchos

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología y administración

Vía de administración: Oral.

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



con agua, sin abrirse, romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg (es decir, cuatro cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg (es decir, 3 cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis en una cápsula (es decir, 140 mg diarios). Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Nuevas precauciones o advertencias

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria. Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado.

Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400000/\text{mcL}$) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas y falla cardíaca

Se han reportado arritmias cardíacas graves y fatales o insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Los pacientes con comorbilidades cardíacas significativas pueden tener un mayor riesgo de eventos, incluyendo eventos cardíacos fatales repentinos. Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular, taquiarritmia ventricular y falla cardíaca, en particular en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Se debe realizar una evaluación clínica adecuada del antecedente y de la función cardíaca antes de iniciar IMBRUVICA®. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento para detectar signos de deterioro clínico de la función cardíaca y deben ser manejados clínicamente. Considerar una evaluación adicional (por ejemplo, electrocardiograma, ECG), según se indique para los pacientes con problemas cardiovasculares. En el caso que los signos y los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.
Síndrome de lisis tumoral.

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con IMBRUVICA®.

La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. La LHH se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, elevación de la ferritina en suero y citopenias. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la LHH. Hay que evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica y considerar el diagnóstico de LHH.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anomalías del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Nuevas Reacciones Adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además,

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y siete estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA y E1912) que incluyeron 1552 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), trombocitopenia, náuseas, pirexia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1552)

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	20	1
	Infección de la piel*	15	3
	Neumonía**	14	8
	Sinusitis*	10	1
	Infección del tracto urinario	9	2
	Sepsis**	4	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
	Carcinoma de células basales	4	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	38	29
	Trombocitopenia*	32	9
	Linfocitosis*	19	14
	Leucocitosis	5	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	10	1
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	<1
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia**	32	1
	Hematomas*	25	1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	6	0
	Hematoma subdural*	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	42	3
	Náuseas	28	1
	Estreñimiento	16	<1

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Vómitos	14	1
	Estomatitis*	14	1
	Erupción cutánea*	35	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Angioedema	<1	<1
	Dolor musculoesquelético*	37	3
	Artralgia	20	2
	Espasmos musculares	14	<1
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	22	1
	Edema periférico	18	1
Investigaciones	Creatinina sanguínea incrementada	11	<1

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 6% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, erupción cutánea y artralgia. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis (ver sección Advertencias y precauciones).

Ancianos

De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 52% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad).

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63)

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos del tratamiento de seguridad a largo plazo con IMBRUVICA® durante 5 años de 1284 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646, LCM refractaria/con recaídas n = 370 y MW n = 106). La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para MW fue 47 meses (rango, 0.3 a 61 meses) y el 78% y 46% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5). La incidencia global para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando son conocidos.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares	
Hemorragia ocular	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Insuficiencia cardíaca*†	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*†	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatitis neutrofílica*	Rara

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular†	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara
Accidente cerebrovascular isquémico†	Rara

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Nuevas interacciones

Interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{máx} y AUC₀ último, por sus siglas en inglés) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados (n = 47) o potentes (n = 19) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la Cmax y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A • Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol	280 mg una vez al día.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	• Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	
	• Posaconazol a dosis altas^a	140 mg una vez al día
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib.

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo muchos inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CCDS 6 NOVIEMBRE DE 2021 y la información para prescribir versión CCDS 6 NOVIEMBRE DE 2021 allegados mediante radicado 20221058718.

3.1.9.5 **VYVANSE® 20 MG CAPSULAS**
VYVANSE® 30 MG CAPSULAS
VYVANSE® 40 MG CAPSULAS
VYVANSE® 50 MG CAPSULAS
VYVANSE® 60 MG CAPSULAS
VYVANSE® 70 MG CAPSULAS

Expediente : 20155674 / 20154027 / 20155671 / 20154028 / 20155672 / 20154030
Radicado : 20221064301 / 20221064307 / 20221064311 / 20221064314 / 20221064318
/
20221064325

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha : 20/04/2022
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada capsula contiene 20mg de lisdexanfetamina dimesilato
- Cada capsula contiene 30mg de lisdexanfetamina dimesilato
- Cada capsula contiene 40mg de lisdexanfetamina dimesilato
- Cada capsula contiene 50mg de lisdexanfetamina dimesilato
- Cada capsula contiene 60mg de lisdexanfetamina dimesilato
- Cada capsula contiene 70mg de lisdexanfetamina dimesilato

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de trastornos de hiperactividad y déficit de atención (thda) en niños de 6-12 años, adolescentes y adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a productos de anfetamina u otros ingredientes de vyvanse. Reacciones anafilácticas, síndrome de stevens-johnson, angioedema, y urticaria se han observado en informes post mercadeo.

Los pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (maois), o están dentro de los siguientes 14 días de la suspensión de maois (incluyendo maois tales como linezolid o azul de metileno intravenoso), debido a un incremento en el riesgo de crisis hipertensiva.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Inserto Versión 2 de 12 de 2016
- Información para prescribir versión 2 de 12 de 2016

Nueva dosificación

Dosificación y administración:

Indicación	Dosis inicial	Programa de titulación	Dosis recomendada	Dosis máxima
------------	---------------	------------------------	-------------------	--------------

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ADHD (Pacientes adultos y pediátricos)	30 mg cada mañana	20mg semanalmente	30mg a 70 mg por día	70 mg por día
---	----------------------	----------------------	-------------------------	---------------

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada: No se ha estudiado la eficacia de Vyvanse en adultos mayores de 55 años.

Impedimento renal severo:

La Dosis máxima es 50 mg/día

Enfermedad renal de etapa final (ESRD):

La Dosis máxima es 30 mg/día. Tome Vyvanse de forma oral en la mañana con o sin alimento; evite las dosis de la tarde debido al potencial de insomnio. Vyvanse puede administrarse en una de las siguientes formas:

Información para las Cápsulas Vyvanse:

Trague las Cápsulas Vyvanse enteras, o Abra las cápsulas, vacíelas y mezcle todo el contenido con yogurt, agua o jugo de naranja. Si el contenido de la cápsula incluye cualquier polvo compacto, puede utilizarse una cuchara para separar el polvo. El contenido debería mezclarse hasta que se disperse completamente. Consuma toda la mezcla inmediatamente. No debería almacenarse. El ingrediente activo se disuelve completamente una vez se dispersa; sin embargo, una película que contiene los ingredientes inactivos puede permanecer en el vaso o contenedor una vez que se consuma la mezcla.

No tome menos de una cápsula por día. Una dosis única no debería dividirse.

Dosificación para el tratamiento de ADHD

La dosis inicial recomendada es de 30 mg una vez al día en la mañana en pacientes con edades entre 6 y superiores. La dosificación puede ajustarse en incrementos de 20 mg a intervalos aproximadamente semanales hasta una dosis máxima de 70 mg/día.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (GFR 15 a < 30 mL /min/1.73 m²), la dosis máxima no debería exceder 50 mg/día. En pacientes con enfermedad renal de etapa final (ESRD, GFR < 15 mL/min/1.73 m²), la dosis máxima recomendada es de 30 mg/día.

Modificaciones en la dosificación debido a Interacciones con medicamentos

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los agentes que alteran el pH urinario pueden tener impacto sobre la excreción urinaria y alterar los niveles de anfetamina en sangre. Agentes acidificantes (por ejemplo, ácido ascórbico) disminuyen los niveles en sangre, mientras que los agentes alcalinizantes (por ejemplo, bicarbonato de sodio) incrementan los niveles en sangre. Ajuste la dosificación de Vyvanse en consecuencia.

Estudios clínicos en sujetos de 4 a 5 años utilizaron una dosis inicial que no está disponible comercialmente. En las edades de 4 y 5 años, la dosificación comenzó con 5 mg/día y aumentó semanalmente la dosis en incrementos de 5 o 10 mg hasta 30 mg/día. No se han estudiado más de 30 mg/día en sujetos de 4 a 5 años.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación en de dosificación / posología, adicionalmente, el interesado debe incluir:

- **En contraindicaciones:**
Hipertiroidismo o tirotoxicosis.
Estados de agitación.
Enfermedad cardiovascular sintomática.
Arteriosclerosis avanzada.
Hipertensión moderada o grave.
Glaucoma.
- **En Precauciones y advertencias**
- **En Abuso y dependencia.**

Se han dado casos de tolerancia, dependencia psicológica extrema y discapacidad social grave a causa del abuso de estimulantes. Se han notificado casos de pacientes que han aumentado la dosis de anfetaminas a niveles muy superiores a los recomendados; la interrupción brusca tras una administración prolongada a dosis elevadas tiene como consecuencia fatiga extrema y estado de ánimo deprimido. También se observaron cambios en el EEG durante el sueño. Las manifestaciones de intoxicación crónica con anfetaminas pueden incluir dermatosis graves, insomnio acusado, irritabilidad, hiperactividad y cambios de personalidad. La manifestación más grave de intoxicación crónica es la psicosis, muchas veces imposible de distinguir a nivel clínico de la esquizofrenia.

- **En efectos cardiovasculares**

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Adultos: se han notificado ictus, infarto de miocardio y muerte súbita asociados al uso de medicamentos estimulantes a las dosis habituales para el TDAH. Aunque se desconoce el papel de los estimulantes en estos casos de pacientes adultos, las personas adultas tienen más probabilidad que los niños de padecer anomalías cardíacas estructurales graves, cardiomiopatías, anomalías del ritmo cardíaco graves, enfermedad arterial coronaria u otros problemas cardíacos graves. En general, las personas adultas que padecen tales anomalías no deben ser tratadas con medicamentos estimulantes.

La Sala recomienda aprobar la modificación de dosificación / posologías solicitadas por el interesado con la siguiente información:

Nueva dosificación

Dosificación y administración:

Indicación	Dosis inicial	Programa de titulación	Dosis recomendada	Dosis máxima
ADHD (Pacientes adultos y	30 mg cada mañana	20mg semanalmente	30mg a 70 mg por día	70 mg por día

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada: No se ha estudiado la eficacia de Vyvanse en adultos mayores de 55 años.

Impedimento renal severo:

La Dosis máxima es 50 mg/día

Enfermedad renal de etapa final (ESRD):

La Dosis máxima es 30 mg/día. Tome Vyvanse de forma oral en la mañana con o sin alimento; evite las dosis de la tarde debido al potencial de insomnio. Vyvanse puede administrarse en una de las siguientes formas:

Información para las Cápsulas Vyvanse:

Trague las Cápsulas Vyvanse enteras, o Abra las cápsulas, vacíelas y mezcle todo el contenido con yogurt, agua o jugo de naranja. Si el contenido de la cápsula incluye cualquier polvo compacto, puede utilizarse una cuchara para separar el polvo. El contenido debería mezclarse hasta que se disperse completamente. Consuma toda

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



la mezcla inmediatamente. No debería almacenarse. El ingrediente activo se disuelve completamente una vez se dispersa; sin embargo, una película que contiene los ingredientes inactivos puede permanecer en el vaso o contenedor una vez que se consuma la mezcla.

No tome menos de una cápsula por día. Una dosis única no debería dividirse.

Dosificación para el tratamiento de ADHD

La dosis inicial recomendada es de 30 mg una vez al día en la mañana en pacientes con edades entre 6 y superiores. La dosificación puede ajustarse en incrementos de 20 mg a intervalos aproximadamente semanales hasta una dosis máxima de 70 mg/día.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (GFR 15 a < 30 mL /min/1.73 m²), la dosis máxima no debería exceder 50 mg/día. En pacientes con enfermedad renal de etapa final (ESRD, GFR < 15 mL/min/1.73 m²), la dosis máxima recomendada es de 30 mg/día.

Modificaciones en la dosificación debido a Interacciones con medicamentos

Los agentes que alteran el pH urinario pueden tener impacto sobre la excreción urinaria y alterar los niveles de anfetamina en sangre. Agentes acidificantes (por ejemplo, ácido ascórbico) disminuyen los niveles en sangre, mientras que los agentes alcalinizantes (por ejemplo, bicarbonato de sodio) incrementan los niveles en sangre. Ajuste la dosificación de Vyvanse en consecuencia.

Estudios clínicos en sujetos de 4 a 5 años utilizaron una dosis inicial que no está disponible comercialmente. En las edades de 4 y 5 años, la dosificación comenzó con 5 mg/día y aumentó semanalmente la dosis en incrementos de 5 o 10 mg hasta 30 mg/día. No se han estudiado más de 30 mg/día en sujetos de 4 a 5 años.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

**3.1.9.6 NINLARO® 4.0 MG
NINLARO® 3.0 MG
NINLARO® 2.3 MG**

Expediente : 20147921 / 20147970 /20123410
Radicado : 20221064478 / 20221064480 / 20221064474
Fecha : 20/04/2022

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada capsula dura contiene IXAZOMIB CITRATO 5,7 MG EQUIVALENTES A IXAZOMIB 4mg
- Cada capsula dura contiene IXAZOMIB CITRATO 4,30 MG EQUIVALENTES A IXAZOMIB 3mg
- Cada capsula dura contiene IXAZOMIB CITRATO 3,29 MG EQUIVALENTES A IXAZOMIB 2,3mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Ninlaro en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma multiple que han recibido por lo menos dos terapias previas una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. El 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas $< o = 10000/mm^3$ durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas $< o = 5000/mm^3$ durante el tratamiento. La trombocitopenia llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en $< 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. La trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib. Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. La diarrea llevó

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y < 1% de los pacientes en el régimen placebo. Ajustar la administración en caso de síntomas severos (grados 3-4)

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado con poca frecuencia daño hepático inducido, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad con ixazomib. Se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y ajustar la dosis en caso de síntomas de grados 3 ó 4.

Encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (pres, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibían ixazomib. Pres es un trastorno neurológico raro, reversible, que puede producir convulsiones, hipertensión, cefaleas, alteración del nivel de conciencia y trastornos visuales. El diagnóstico se confirma mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imagen de resonancia magnética. Se debe interrumpir ixazomib en pacientes con pres.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión basado en el CCDS versión 5.0 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión basado en el CCDS versión 5.0 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y Método de Administración

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosificación

Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

La dosis inicial recomendada de ixazomib es una cápsula de 4 mg administrada por vía oral una vez a la semana en los Días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida son 25 mg administrados a diario en los Días 1 a 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona son 40 mg administrados en los Días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tabla 1: Programa de Administración para Ixazomib tomado con Lenalidomida y Dexametasona

✓Tomar el medicamento

Ciclo de 28 días (un ciclo de 4 semanas)								
	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Días 2-7	Día 8	Días 9-14	Día 15	Días 16-21	Día 22	Días 23-28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomida	✓	✓ Diario	✓	✓ Diario	✓	✓ Diario		
Dexametasona	✓		✓		✓		✓	

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para información adicional sobre la lenalidomida y la dexametasona, consulte su información de producto.

Método de administración

Ixazomib debe tomarse una vez a la semana el mismo día de la semana y aproximadamente a la misma hora durante las primeras tres semanas de un ciclo de cuatro semanas. Ixazomib debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de las comidas (consulte Propiedades farmacocinéticas, 5.2).

La cápsula debe deglutirse entera con agua. La cápsula no debe triturarse, masticarse ni abrirse (ver Instrucciones de uso/manejo, 6.6).

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1000/\text{mm}^3$
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75000/\text{mm}^3$
- Las toxicidades no hematológicas, a criterio del médico, por lo general debe haberse

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



recuperado a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1
El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis atrasadas o perdidas

Si se atrasa o pierde una dosis de ixazomib, la misma debe tomarse únicamente si el tiempo hasta la próxima dosis programada es ≥ 72 horas. Una dosis perdida no debe tomarse a menos de 72 horas de la próxima dosis programada. No debe tomarse una dosis dupla para compensar la dosis perdida.

Si un paciente vomita tras tomar una dosis, no debe repetirla. El paciente debe reanudar la dosificación en el momento de la próxima dosis programada.

Modificaciones de dosis

Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

En la Tabla 2 se ofrecen los pasos de reducción de dosis de ixazomib y en la Tabla 3 se encuentran las directrices de modificación de dosis.

Tabla 2: Pasos de Reducción de dosis de Ixazomib debido a Reacciones Adversas

Dosis inicial recomendada*	Primera reducción a	Segunda reducción a	Discontinuar
4 mg	3 mg	2,3 mg	

* Dosis inferior recomendada de una cápsula de 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, insuficiencia renal severa y enfermedad renal terminal con necesidad de diálisis.

Se recomienda un abordaje de modificación alternada de dosis para ixazomib y lenalidomida para las toxicidades solapadas de trombocitopenia y erupción cutánea. Para estas toxicidades, el primer paso de modificación de dosis es retirar o reducir la lenalidomida. Consulte la información de producto de lenalidomida para los pasos de reducción de dosis para estas toxicidades y para neutropenia.

Tabla 3: Directrices de Modificación de Dosis para Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona



Toxicidades hematológicas	Acciones Recomendadas
Trombocitopenia (Recuento de plaquetas)	
Recuento de plaquetas $< 30000/\text{mm}^3$	• Retirar ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30000/\text{mm}^3$ • Tras la recuperación, reanudar la lenalidomida a la dosis inferior siguiente según su información del producto y reanudar ixazomib a su dosis más reciente. • Si el recuento de plaquetas disminuye de nuevo a $< 30000/\text{mm}^3$, retirar ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30000/\text{mm}^3$ • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a la dosis inferior siguiente y reanudar lenalidomida a su dosis más reciente.*
Neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos)	
Recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$	• Suspender ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 500/\text{mm}^3$. Considere agregar G-CSF según las pautas clínicas. • Después de la recuperación, reanude lenalidomida en la siguiente dosis más baja de acuerdo con su información

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	de prescripción y reanude ixazomib en su dosis más reciente. • Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve a caer a $< 500/\text{mm}^3$, suspender ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 500/\text{mm}^3$. • Después de la recuperación, reanude ixazomib en la siguiente dosis más baja y reanude lenalidomida en su dosis más reciente.*
Toxicidades no hematológicas	Acciones Recomendadas
Erupción cutánea	
Grado [†] 2 o 3	• Retirar lenalidomida hasta que la erupción se recupere a $\leq$ Grado 1. • Tras la recuperación, reanudar la lenalidomida a la dosis inferior siguiente según su información del producto. • Si ocurre de nuevo erupción cutánea de Grado 2 o 3, retirar ixazomib y lenalidomida hasta que la erupción se recupere a $\leq$ Grado 1. • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a la dosis inferior siguiente y reanudar lenalidomida a su dosis más reciente.*
Grado 4	Discontinuar el régimen de tratamiento
Neuropatía periférica	
Neuropatía Periférica de Grado 1 con Dolor o Neuropatía Periférica de Grado 2	• Retirar ixazomib hasta que la neuropatía periférica se recupere a $\leq$ Grado 1 sin dolor o a la línea base del paciente. • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a su dosis más reciente.
Neuropatía Periférica de Grado 2 con Dolor o Neuropatía Periférica de Grado 3	• Retirar ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades, a criterio del médico, por lo general deben recuperarse a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1. • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a su dosis inferior siguiente.
Neuropatía Periférica de Grado 4	Discontinuar el régimen de tratamiento
Otras Toxicidades no Hematológicas	
Otras Toxicidades no Hematológicas de Grado 3 o 4	• Retirar ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades, a criterio del médico, por lo general deben recuperarse a la condición basal del paciente o a Grado 1 o inferior. • Si se atribuye a ixazomib, reanudarlo tras la recuperación a su dosis inferior siguiente.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



* Para ocurrencias adicionales, alternar la modificación de dosis de lenalidomida e ixazomib.

† Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.03

Medicamentos concomitantes

Se debe considerar la profilaxis antiviral en pacientes tratados con ixazomib para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zóster. Los pacientes incluidos en estudios con ixazomib que recibieron profilaxis antiviral presentaron una incidencia menor de infección de herpes zóster en comparación con los pacientes que no la recibieron.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de Edad Avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes de edad superior a 65 años con base en los resultados del análisis de farmacocinética (FC) poblacional.

En los estudios de ixazomib, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia entre los pacientes con menos de 65 años y los de 65 años o más.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ixazomib en niños de menos de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Función hepática afectada

Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia hepática se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Ajuste de dosis inicial para pacientes con función hepática alterada

Categoría de función hepática	Terapia combinada para MM después de al menos una terapia previa
Insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ LSN o bilirrubina total $>$ 1-1,5 LSN y cualquier valor de AST)	Sin ajuste de dosis
Insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1,5-3 x LSN) o severa (bilirrubina total $>$ 3 x LSN)	3 mg

ULN = Límite superior de lo normal

AST = Aspartato aminotransferasa

Función renal afectada

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia renal se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5. Ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal

Categoría de función renal	Terapia combinada para MM después de al menos una terapia previa
Insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina ≥ 30 ml / min)	Sin ajuste de dosis
Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml / min) o ERT con necesidad de diálisis	3 mg

Ixazomib no se dializa y, por lo tanto, puede administrarse sin considerar el momento de la diálisis (consultar la sección 5.2).

Consultar la información de producto de lenalidomida para recomendaciones de administración en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14-21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. La trombocitopenia no resultó en un aumento de eventos hemorrágicos o transfusiones de plaquetas.

Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib. Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis (consultar la sección 4.2) y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades Gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. Ajustar la administración en caso de síntomas severos (Grados 3-4) (consultar la sección 4.2).

Reacciones cutáneas

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha informado erupción con ixazomib. La erupción debe tratarse con atención de apoyo o con modificación de la dosis si es de Grado 2 o superior (consulte Posología y forma de administración, 4.2).

También se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson con ixazomib. Si se presenta el síndrome de Stevens-Johnson, suspenda el ixazomib.

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera (consultar secciones 4.6 y 5.3.)

Hepatotoxicidad

Daño hepático inducido por el fármaco, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad han sido comúnmente reportados con Ixazomib. Las enzimas hepáticas deben ser monitoreadas regularmente y la dosis debe ser ajustada cuando se presenten síntomas de Grado 3 o 4.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés) ha ocurrido en pacientes tomando Ixazomib. El PRES es un desorden neurológico, raro y reversible, el cual puede presentarse con convulsiones, hipotensión, dolor de cabeza, alteración de la conciencia y alteraciones de la visión. Imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente la Resonancia Magnética, es usada para confirmar el diagnóstico. Pacientes que desarrollen PRES deben discontinuar el tratamiento con Ixazomib

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos Indeseables

Ensayos Clínicos

Las frecuencias de las reacciones adversas que se describen a continuación se han determinado en función de los datos de seguridad de varios estudios de fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tratamiento en combinación con lenalidomida y dexametasona de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo (TOURMALINE-MM1 Estudio C16010).

Los datos de seguridad agrupados sobre la terapia combinada con lenalidomida y dexametasona provienen de TOURMALINE-MM1 (Estudio C16010) y un estudio de continuación de China Estudio 16010 que, en conjunto, incluyó a 835 pacientes con mieloma múltiple en recaída y / o refractario que recibieron ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de ixazomib; N =418) o placebo en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de placebo; N = 417).

Al final del estudio, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 20\%$) en los regímenes de ixazomib y placebo fueron diarrea (47% frente a 38%), trombocitopenia (41% frente a 24%), estreñimiento (31% frente al 24%), infección del tracto respiratorio superior (28% vs. 24%), neuropatía periférica (28% frente al 22%), náuseas (28 % frente a 20 %), dolor de espalda (25 % frente a 21 %), sarpullido (25 % frente a 15 %), edema periférico (24% frente al 19%), vómitos (23% frente a 12%) y bronquitis (20 % frente a 15 %). Las reacciones adversas graves notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron trombocitopenia (2%) y bronquitis (2%). Se suspendió uno o más de los tres medicamentos en el 3 % de los pacientes que informaron neuropatía periférica y en el 2 % de los pacientes que informaron diarrea o trombocitopenia en el régimen de ixazomib. Para todas las demás reacciones adversas, se suspendió uno o más de los tres medicamentos en $\leq 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib.

La convención siguiente se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa al medicamento (RAM), basada en las directrices del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Reacciones Adversas en Pacientes Tratados con Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona en TOURMALINE-MM1 Estudio C16010 (Todos los grados, Grado 3 y Grado 4)

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por Organos y Sistemas / Reacciones Adversas	Reacciones Adversas (Todos los Grados)	Reacciones Adversas Grado 3	Reacciones Adversas Grado 4
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuente	Frecuente	
Bronquitis	Muy frecuente	Frecuente	
Herpes zóster	Frecuente	Frecuente	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia*	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatías periféricas*	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuente	Frecuente	
Estreñimiento	Muy frecuente	Poco frecuente	
Náuseas	Muy frecuente	Frecuente	
Vómitos	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea*	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espaldas	Muy frecuente	Poco frecuente	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico	Muy frecuente	Frecuente	

Nota: Las reacciones adversas incluidas como términos preferentes se basan en el MedDRA versión 23.0

*Representa un conjunto de términos preferentes

Terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (Estudio C16010 de TOURMALINE MM1).

En el tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona, las reacciones adversas de grado 3 frecuentes incluyeron trombocitopenia. Las reacciones adversas comunes de Grado 3 incluyeron infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, herpes zoster, neuropatías periféricas, diarrea, náuseas, erupción cutánea y edema periférico. Las reacciones adversas poco frecuentes de grado 3 incluyeron infección del tracto respiratorio superior, estreñimiento, vómitos y dolor de espalda. La trombocitopenia de grado 4 fue frecuente.

Trombocitopenia

Terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (Estudio C16010 de TOURMALINE MM1)

Se notificó trombocitopenia de grado 3 en el 13 % de los pacientes del régimen de ixazomib en comparación con el 7 % de los pacientes del régimen de placebo. Se notificó trombocitopenia de grado 4 en el 8 % de los pacientes del régimen de ixazomib en comparación con el 5 % de los pacientes del régimen de placebo. Se informaron reacciones adversas graves de trombocitopenia en el 2% de los pacientes tanto en el régimen de ixazomib como en el régimen de placebo.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Erupción cutánea

Terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (Estudio C16010 de TOURMALINE MM1)

El tipo más común de erupción informado en los regímenes de ixazomib y placebo incluyó erupción maculopapular y macular. Se informó erupción cutánea de grado 3 en el 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib en comparación con el 2% de los pacientes en el régimen de placebo. Se informaron reacciones adversas graves de erupción en < 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib; ningún paciente que recibió el régimen de placebo informó una reacción adversa grave de erupción cutánea.

Se han informado eventos dérmicos con lenalidomida y dexametasona (ver Posología y método de administración, 4.2 para conocer las pautas de modificación de dosis).

Neuropatía periférica

Las neuropatías periféricas incluyeron informes de neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía motora periférica y neuropatía periférica no especificada.

Terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (Estudio C16010 de TOURMALINE MM1)

Se informaron reacciones adversas de grado 3 de neuropatía periférica en el 2% de los pacientes en el régimen de ixazomib y en el 1% de los pacientes en el régimen de placebo; no hubo reacciones adversas graves. La reacción notificada con mayor frecuencia fue la neuropatía sensorial periférica (21 % y 15 % en el régimen de ixazomib y placebo, respectivamente). La neuropatía motora periférica no se informó con frecuencia en ninguno de los regímenes (< 1 %) (ver Posología y método de administración, 4.2 para conocer las pautas de modificación de la dosis).

Edema periférico

Terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (Estudio C16010 de TOURMALINE MM1)

Se informó edema periférico de grado 3 en el 2% y <1% de los pacientes en los regímenes de ixazomib y placebo, respectivamente. Se informaron reacciones adversas graves de edema periférico en <1% de los pacientes en cada régimen (ver Posología y forma de administración, 4.2 para conocer las pautas de modificación de la dosis).

Otros Eventos Adversos

Fuera del estudio de Fase 3, se informaron raramente los siguientes eventos adversos para los cuales no se ha establecido la causalidad: dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), mielitis transversa, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de lisis tumoral y púrpura trombocitopénica trombótica.

Poscomercialización

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas al medicamento clínicamente significativas se enumeran aquí si no se informaron anteriormente.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: microangiopatía trombótica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

Posología y Método de Administración

Dosificación

Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

La dosis inicial recomendada de ixazomib es una cápsula de 4 mg administrada por vía oral una vez a la semana en los Días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida son 25 mg administrados a diario en los Días 1 a 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona son 40 mg administrados en los Días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tabla 1: Programa de Administración para Ixazomib tomado con Lenalidomida y Dexametasona

✓Tomar el medicamento

Ciclo de 28 días (un ciclo de 4 semanas)								
	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Días 2-7	Día 8	Días 9-14	Día 15	Días 16-21	Día 22	Días 23-28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomida	✓	✓ Diario	✓	✓ Diario	✓	✓ Diario		
Dexametasona	✓		✓		✓		✓	

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para información adicional sobre la lenalidomida y la dexametasona, consulte su información de producto.

Método de administración

Ixazomib debe tomarse una vez a la semana el mismo día de la semana y aproximadamente a la misma hora durante las primeras tres semanas de un ciclo de cuatro semanas. Ixazomib debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de las comidas (consulte Propiedades farmacocinéticas, 5.2).

La cápsula debe deglutirse entera con agua. La cápsula no debe triturarse, masticarse ni abrirse (ver Instrucciones de uso/manejo, 6.6).

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1000/\text{mm}^3$
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75000/\text{mm}^3$
- Las toxicidades no hematológicas, a criterio del médico, por lo general debe haberse recuperado a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis atrasadas o perdidas

Si se atrasa o pierde una dosis de ixazomib, la misma debe tomarse únicamente si el tiempo hasta la próxima dosis programada es ≥ 72 horas. Una dosis perdida no debe tomarse a menos de 72 horas de la próxima dosis programada. No debe tomarse una dosis dupla para compensar la dosis perdida.

Si un paciente vomita tras tomar una dosis, no debe repetirla. El paciente debe reanudar la dosificación en el momento de la próxima dosis programada.

Modificaciones de dosis

Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

En la Tabla 2 se ofrecen los pasos de reducción de dosis de ixazomib y en la Tabla 3 se encuentran las directrices de modificación de dosis.

Tabla 2: Pasos de Reducción de dosis de Ixazomib debido a Reacciones Adversas

Dosis inicial recomendada*	Primera reducción a	Segunda reducción a	Discontinuar
4 mg	3 mg	2,3 mg	

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



* Dosis inferior recomendada de una cápsula de 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, insuficiencia renal severa y enfermedad renal terminal con necesidad de diálisis.

Se recomienda un abordaje de modificación alternada de dosis para ixazomib y lenalidomida para las toxicidades solapadas de trombocitopenia y erupción cutánea. Para estas toxicidades, el primer paso de modificación de dosis es retirar o reducir la lenalidomida. Consulte la información de producto de lenalidomida para los pasos de reducción de dosis para estas toxicidades y para neutropenia.

Tabla 3: Directrices de Modificación de Dosis para Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Toxicidades hematológicas	Acciones Recomendadas
Trombocitopenia (Recuento de plaquetas)	
Recuento de plaquetas $< 30000/\text{mm}^3$	• Retirar ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30000/\text{mm}^3$ • Tras la recuperación, reanudar la lenalidomida a la dosis inferior siguiente según su información del producto y reanudar ixazomib a su dosis más reciente. • Si el recuento de plaquetas disminuye de nuevo a $< 30000/\text{mm}^3$, retirar ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30000/\text{mm}^3$ • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a la dosis inferior siguiente y reanudar lenalidomida a su dosis más reciente.*
Neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos)	
Recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$	• Suspender ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 500/\text{mm}^3$. Considere agregar G-CSF según las pautas clínicas. • Después de la recuperación, reanude lenalidomida en la siguiente dosis más baja de acuerdo con su información

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	de prescripción y reanude ixazomib en su dosis más reciente. • Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve a caer a $< 500/\text{mm}^3$, suspender ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 500/\text{mm}^3$. • Después de la recuperación, reanude ixazomib en la siguiente dosis más baja y reanude lenalidomida en su dosis más reciente.*
Toxicidades no hematológicas	Acciones Recomendadas
Erupción cutánea	
Grado [†] 2 o 3	• Retirar lenalidomida hasta que la erupción se recupere a $\leq$ Grado 1. • Tras la recuperación, reanudar la lenalidomida a la dosis inferior siguiente según su información del producto. • Si ocurre de nuevo erupción cutánea de Grado 2 o 3, retirar ixazomib y lenalidomida hasta que la erupción se recupere a $\leq$ Grado 1. • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a la dosis inferior siguiente y reanudar lenalidomida a su dosis más reciente.*
Grado 4	Discontinuar el régimen de tratamiento
Neuropatía periférica	
Neuropatía Periférica de Grado 1 con Dolor o Neuropatía Periférica de Grado 2	• Retirar ixazomib hasta que la neuropatía periférica se recupere a $\leq$ Grado 1 sin dolor o a la línea base del paciente. • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a su dosis más reciente.
Neuropatía Periférica de Grado 2 con Dolor o Neuropatía Periférica de Grado 3	• Retirar ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades, a criterio del médico, por lo general deben recuperarse a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1. • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a su dosis inferior siguiente.
Neuropatía Periférica de Grado 4	Discontinuar el régimen de tratamiento
Otras Toxicidades no Hematológicas	
Otras Toxicidades no Hematológicas de Grado 3 o 4	• Retirar ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades, a criterio del médico, por lo general deben recuperarse a la condición basal del paciente o a Grado 1 o inferior. • Si se atribuye a ixazomib, reanudarlo tras la recuperación a su dosis inferior siguiente.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



* Para ocurrencias adicionales, alternar la modificación de dosis de lenalidomida e ixazomib.

† Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.03

Medicamentos concomitantes

Se debe considerar la profilaxis antiviral en pacientes tratados con ixazomib para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zóster. Los pacientes incluidos en estudios con ixazomib que recibieron profilaxis antiviral presentaron una incidencia menor de infección de herpes zóster en comparación con los pacientes que no la recibieron.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de Edad Avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes de edad superior a 65 años con base en los resultados del análisis de farmacocinética (FC) poblacional. En los estudios de ixazomib, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia entre los pacientes con menos de 65 años y los de 65 años o más.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ixazomib en niños de menos de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Función hepática afectada

Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia hepática se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Ajuste de dosis inicial para pacientes con función hepática alterada

Categoría de función hepática	Terapia combinada para MM después de al menos una terapia previa
Insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ LSN o bilirrubina total $>$ 1-1,5 LSN y cualquier valor de AST)	Sin ajuste de dosis
Insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1,5-3 x LSN) o severa (bilirrubina total $>$ 3 x LSN)	3 mg

ULN = Límite superior de lo normal

AST = Aspartato aminotransferasa

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Función renal afectada

Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia renal se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5. Ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal

Categoría de función renal	Terapia combinada para MM después de al menos una terapia previa
Insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina ≥ 30 ml / min)	Sin ajuste de dosis
Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml / min) o ERT con necesidad de diálisis	3 mg

Ixazomib no se dializa y, por lo tanto, puede administrarse sin considerar el momento de la diálisis (consultar la sección 5.2).

Consultar la información de producto de lenalidomida para recomendaciones de administración en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14-21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. La trombocitopenia no resultó en un aumento de eventos hemorrágicos o transfusiones de plaquetas.

Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib. Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis (consultar la sección 4.2) y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades Gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. Ajustar la administración en caso de síntomas severos (Grados 3-4) (consultar la sección 4.2).

Reacciones cutáneas

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha informado erupción con ixazomib. La erupción debe tratarse con atención de apoyo o con modificación de la dosis si es de Grado 2 o superior (consulte Posología y forma de administración, 4.2).

También se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson con ixazomib. Si se presenta el síndrome de Stevens-Johnson, suspenda el ixazomib.

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera (consultar secciones 4.6 y 5.3.)

Hepatotoxicidad

Daño hepático inducido por el fármaco, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad han sido comúnmente reportados con Ixazomib. Las enzimas hepáticas deben ser monitoreadas regularmente y la dosis debe ser ajustada cuando se presenten síntomas de Grado 3 o 4.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés) ha ocurrido en pacientes tomando Ixazomib. El PRES es un desorden neurológico, raro y reversible, el cual puede presentarse con convulsiones, hipotensión, dolor de cabeza, alteración de la conciencia y alteraciones de la visión. Imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente la Resonancia Magnética, es usada para confirmar el diagnóstico. Pacientes que desarrollen PRES deben discontinuar el tratamiento con Ixazomib

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos Indeseables

Ensayos Clínicos

Las frecuencias de las reacciones adversas que se describen a continuación se han determinado en función de los datos de seguridad de varios estudios de fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tratamiento en combinación con lenalidomida y dexametasona de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo (TOURMALINE-MM1 Estudio C16010)

Los datos de seguridad agrupados sobre la terapia combinada con lenalidomida y dexametasona provienen de TOURMALINE-MM1 (Estudio C16010) y un estudio de continuación de China Estudio 16010 que, en conjunto, incluyó a 835 pacientes con mieloma múltiple en recaída y / o refractario que recibieron ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de ixazomib; N =418) o placebo en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de placebo; N = 417).

Al final del estudio, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 20\%$) en los regímenes de ixazomib y placebo fueron diarrea (47% frente a 38%), trombocitopenia (41% frente a 24%), estreñimiento (31% frente al 24%), infección del tracto respiratorio superior (28% vs. 24%), neuropatía periférica (28% frente al 22%), náuseas (28 % frente a 20 %), dolor de espalda (25 % frente a 21 %), sarpullido (25 % frente a 15 %), edema periférico (24% frente al 19%), vómitos (23% frente a 12%) y bronquitis (20 % frente a 15 %). Las reacciones adversas graves notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron trombocitopenia (2%) y bronquitis (2%). Se suspendió uno o más de los tres medicamentos en el 3 % de los pacientes que informaron neuropatía periférica y en el 2 % de los pacientes que informaron diarrea o trombocitopenia en el régimen de ixazomib. Para todas las demás reacciones adversas, se suspendió uno o más de los tres medicamentos en $\leq 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib.

La convención siguiente se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa al medicamento (RAM), basada en las directrices del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Reacciones Adversas en Pacientes Tratados con Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona en TOURMALINE-MM1 Estudio C16010 (Todos los grados, Grado 3 y Grado 4)

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por Organos y Sistemas / Reacciones Adversas	Reacciones Adversas (Todos los Grados)	Reacciones Adversas Grado 3	Reacciones Adversas Grado 4
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuente	Frecuente	
Bronquitis	Muy frecuente	Frecuente	
Herpes zóster	Frecuente	Frecuente	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia*	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatías periféricas*	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuente	Frecuente	
Estreñimiento	Muy frecuente	Poco frecuente	
Náuseas	Muy frecuente	Frecuente	
Vómitos	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea*	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espaldas	Muy frecuente	Poco frecuente	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico	Muy frecuente	Frecuente	

Nota: Las reacciones adversas incluidas como términos preferentes se basan en el MedDRA versión 23.0

*Representa un conjunto de términos preferentes

Terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (Estudio C16010 de TOURMALINE MM1)

En el tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona, las reacciones adversas de grado 3 frecuentes incluyeron trombocitopenia. Las reacciones adversas comunes de Grado 3 incluyeron infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, herpes zoster, neuropatías periféricas, diarrea, náuseas, erupción cutánea y edema periférico. Las reacciones adversas poco frecuentes de grado 3 incluyeron infección del tracto respiratorio superior, estreñimiento, vómitos y dolor de espalda. La trombocitopenia de grado 4 fue frecuente.

Trombocitopenia

Terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (Estudio C16010 de TOURMALINE MM1)

Se notificó trombocitopenia de grado 3 en el 13 % de los pacientes del régimen de ixazomib en comparación con el 7 % de los pacientes del régimen de placebo. Se notificó trombocitopenia de grado 4 en el 8 % de los pacientes del régimen de ixazomib en comparación con el 5 % de los pacientes del régimen de placebo. Se informaron reacciones adversas graves de trombocitopenia en el 2% de los pacientes tanto en el régimen de ixazomib como en el régimen de placebo.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Erupción cutánea

Terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (Estudio C16010 de TOURMALINE MM1)

El tipo más común de erupción informado en los regímenes de ixazomib y placebo incluyó erupción maculopapular y macular. Se informó erupción cutánea de grado 3 en el 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib en comparación con el 2% de los pacientes en el régimen de placebo. Se informaron reacciones adversas graves de erupción en < 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib; ningún paciente que recibió el régimen de placebo informó una reacción adversa grave de erupción cutánea.

Se han informado eventos dérmicos con lenalidomida y dexametasona (ver Posología y método de administración, 4.2 para conocer las pautas de modificación de dosis).

Neuropatía periférica

Las neuropatías periféricas incluyeron informes de neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía motora periférica y neuropatía periférica no especificada.

Terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (Estudio C16010 de TOURMALINE MM1)

Se informaron reacciones adversas de grado 3 de neuropatía periférica en el 2% de los pacientes en el régimen de ixazomib y en el 1% de los pacientes en el régimen de placebo; no hubo reacciones adversas graves. La reacción notificada con mayor frecuencia fue la neuropatía sensorial periférica (21 % y 15 % en el régimen de ixazomib y placebo, respectivamente). La neuropatía motora periférica no se informó con frecuencia en ninguno de los regímenes (< 1 %) (ver Posología y método de administración, 4.2 para conocer las pautas de modificación de la dosis).

Edema periférico

Terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (Estudio C16010 de TOURMALINE MM1)

Se informó edema periférico de grado 3 en el 2% y <1% de los pacientes en los regímenes de ixazomib y placebo, respectivamente. Se informaron reacciones adversas graves de edema periférico en <1% de los pacientes en cada régimen (ver Posología y forma de administración, 4.2 para conocer las pautas de modificación de la dosis).

Otros Eventos Adversos

Fuera del estudio de Fase 3, se informaron raramente los siguientes eventos adversos para los cuales no se ha establecido la causalidad: dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), mielitis transversa, síndrome de encefalopatía

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



posterior reversible, síndrome de lisis tumoral y púrpura trombocitopénica trombótica.

Poscomercialización

Las reacciones adversas al medicamento clínicamente significativas se enumeran aquí si no se informaron anteriormente.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: microangiopatía trombótica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión basado en el CCDS versión 5.0 y la información para prescribir versión basado en el CCDS versión 5.0 allegados mediante radicado inicial.

3.1.9.7 VOCINTI® 20 MG VOCINTI® 10 MG

Expediente : 20153540 / 20139595

Radicado : 20221064488 / 20221064486

Fecha : 20/04/2022

Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene vonoprazan 20 mg equivalente a vonoprazan fumarato 26,72mg
- Cada tableta recubierta contiene vonoprazan 10 mg equivalente a vonoprazan fumarato 13,36mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Como agente alternativo para:

- tratamiento de úlcera gástrica (ug)
- tratamiento de úlcera duodenal (ud)
- tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo
- tratamiento de mantenimiento de esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva) en pacientes con reaparición y recaída repetida de la condición.
- prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de aines.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- adyuvante para la erradicación de helicobacter pylori en pacientes con ulcera péptica o gastritis crónica

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

Anomalías en la función hepática incluyendo daño hepático han sido reportadas en estudios clínicos. También se han recibido reportes de pacientes tratados con vonoprazan luego de la comercialización, muchos de los cuales ocurrieron poco después de comenzar el tratamiento, se recomienda discontinuar el uso de vonoprazan en pacientes que presentan anomalías en la función hepática o si ellos desarrollan signos o síntomas que sugieren insuficiencia hepática.

Incremento del pH intragástrico

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico y es por esto que no se recomienda tomarlo con medicamentos que su absorción dependa de un pH intragástrico ácido.

Una reacción sintomática al vonoprazan no descarta la presencia de una enfermedad gástrica.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión CCDS v4.0

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Dosis adultos

Úlcera gástrica

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 8 semanas.

Úlcera de duodeno

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 6 semanas.

Esofagitis erosiva por reflujo

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 4 semanas. Sin embargo, cuando el efecto es insuficiente, el tratamiento debe ser continuado por un máximo de 8 semanas. Además, para mantener la curación de la esofagitis por reflujo en pacientes con recurrencia y recaída de la condición, se administra una dosis de 10 mg una vez por día, sin embargo, cuando la eficacia es inadecuada, se debería administrar una dosis de 20 mg una vez por día.

Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES.

La dosis recomendada es de 10 mg de vonoprazan una vez por día.

Adyuvante para la erradicación de Helicobacter pylori en pacientes con úlcera péptica o gastritis crónica.

Posología para tratamiento de triple terapia de 7 días.

Se recomienda que los 3 siguientes medicamentos se administren vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 200 mg de claritromicina. La dosis de claritromicina puede ser incrementada de forma apropiada como se ha requerido, sin embargo, el límite máximo es de 400 mg dos veces al día. Cuando el tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori con 3 medicamentos consistente en inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina falla, se recomienda el tratamiento alternativo con los siguientes 3 medicamentos: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 250 mg de metronidazol, administrados vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las respectivas recomendaciones para la erradicación de Helicobacter pylori.

Posología para tratamiento de 14 días

Terapia dual:

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina tres veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de H. pylori.

Triple terapia:

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina dos veces al día y 500 mg de claritromicina dos veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de H. pylori.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Población especial de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Ya que las funciones fisiológicas como la función hepática y renal disminuyen en pacientes de edad avanzada en general, se les debe administrar vonoprazan con precaución. (Ver abajo las secciones de función renal y hepática disminuida.)

Pacientes pediátricos

El Vonoprazan no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad.

Función renal disminuida

El Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades renales, ya que puede ocurrir una demora en la excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre. (Ver sección 5.2)

Función hepática disminuida

El Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, ya que puede ocurrir una demora en el metabolismo y la excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre. (Ver sección 5.2)

Método de administración

Vonoprazan puede ser tomado sin necesidad de comida o fuera de horas de comida.

Nuevas precauciones o advertencias

Hepatotoxicidad

Anomalías en la función hepática incluyendo daño hepático han sido reportadas en estudios clínicos (ver sección 4.8). También se han recibido reportes de pacientes tratados con vonoprazan luego de la comercialización, muchos de los cuales ocurrieron poco después de comenzar el tratamiento, se recomienda discontinuar el uso de vonoprazan en pacientes que presentan anomalías en la función hepática o si ellos desarrollan signos o síntomas que sugieren insuficiencia hepática.

Incremento del pH intragástrico

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico y es por esto que no se recomienda tomarlo con medicamentos que su absorción dependa de un pH intragástrico ácido. (Ver sección 4.5).

Una reacción sintomática al vonoprazan no descarta la presencia de una enfermedad gástrica.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Enmascaramiento de los síntomas asociados con la neoplasia maligna gástrica

La malignidad gástrica puede presentarse con síntomas asociados a trastornos relacionados con el ácido que inicialmente responden a fármacos que elevan el pH intragástrico. Una respuesta sintomática a vonoprazan no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*, incluida la colitis pseudomembranosa

Los fármacos que elevan el pH intragástrico pueden estar asociados con un mayor riesgo de infección gastrointestinal por *Clostridium difficile*. La colitis pseudomembranosa puede deberse a los antibióticos utilizados para la erradicación de *Helicobacter pylori* en combinación con vonoprazan. Si se produce dolor abdominal y diarrea frecuente, se deben tomar las medidas adecuadas, incluida la interrupción del tratamiento.

Fractura de hueso

Se ha informado un aumento del riesgo de fracturas de cadera, muñeca o columna relacionadas con la osteoporosis, predominantemente en ancianos o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos, con el uso de inhibidores de la bomba de protones, especialmente con el uso de dosis altas durante un período prolongado (>1 año). El mecanismo no está claro y es probable que sea multifactorial.

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos indeseables

Pruebas clínicas

Los datos de ensayos clínicos para eventos adversos esperados se basan en la combinación de análisis de seguridad de los siguientes estudios: Curación de Esofagitis Erosiva (EE) (CCT-001 y CCT-002), terapia de mantenimiento para EE (CCT-003 y OCT-001), curación de GU (CCT-101), curación de DU (CCT-102), prevención de la reaparición de úlcera péptica asociada con el uso de AINEs (CCT-301, OCT-301 y OCT-303), prevención de recurrencia de úlcera péptica asociada con el uso de LDA (CCT-302, OCT-302 y OCT-304) y tratamiento de la enfermedad por reflujo no erosiva (NERD; CCT-201). Aunque el estudio en pacientes con NERD tiene el brazo de placebo y se considera que tiene los mejores datos, el número de pacientes (N=449 y 278 para TAK-438 y placebo, respectivamente) es relativamente pequeño en comparación con el número de pacientes de todos los demás estudios de comparación activa combinados (N=3162 y 1392 para TAK-438 y AG-1749 [Lansoprazol], respectivamente). Es por esto que los datos de seguridad combinados de los estudios comparativos de activos son usados para el análisis principal. Los datos de seguridad del estudio CCT-201 son analizados por separado. (Nota: AG-1749 (Lansoprazol) es el único comparador usado en los estudios comparativos.)

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se realizaron los estudios CCT-401 y HP-301 para evaluar la eficacia y seguridad de vonoprazan, como parte de la terapia triple o doble (solo HP-301) en pacientes con H. pylori. La terapia dual y las terapias triples utilizadas en estos estudios fueron seguras y bien toleradas. Los perfiles de seguridad generales de las terapias combinadas fueron consistentes con los perfiles de seguridad conocidos de los medicamentos individuales.

La siguiente convención es utilizada para la clasificación de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y se basa en los lineamientos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); no conocido (no se puede estimar de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas con vonoprazan en estudios clínicos

Frecuencia/ Grupo sistémico	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Enfermedades gastrointestinales		Diarrea Estreñimiento	Náusea Distensión abdominal			
Investigaciones			Incremento en la gamma-glutamyl-transferasa Incremento en Aspartato Aminotransferasa Anomalia en la prueba de función hepática Incremento en Alanina Aminotransferasa			

Después de la comercialización

A continuación, una lista de las RAM que se observaron luego de la comercialización y no están incluidos abajo:

Trastornos del sistema inmunológico:

Hipersensibilidad a los medicamentos (incluyendo shock anafiláctico)

Urticaria

Erupción cutánea

Trastornos hepatobiliares:

Hepatotoxicidad

Ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Erupción
Eritema multiforme
Síndrome de Stevens-Johnson
Necrólisis epidérmica tóxica

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico, lo que sugiere que puede interferir con la absorción de medicamento donde el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral. Es por esto que no se recomienda el uso de vonoprazan con algunos de estos medicamentos, para los cuales la absorción depende de un pH intragástrico ácido, como atazanavir y nelfinavir, debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

El Vonoprazan es metabolizado principalmente por la enzima hepática metabolizadora de medicamentos CYP3A4 y de forma parcial por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6.

Con fuertes inhibidores CYP3A4, ej. claritromicina, la concentración de vonoprazan en la sangre puede aumentar. Se ha reportado que la concentración de vonoprazan en la sangre incrementa con el uso simultáneo de claritromicina en 1,5 veces, pero no se considera necesario un ajuste en la dosis de vonoprazan.

La coadministración de vonoprazan con el régimen de antibióticos claritromicina y amoxicilina incrementó las concentraciones de vonoprazan a más de 1,9 veces. No se observó un incremento con el régimen de antibióticos metronidazol y amoxicilina. No se considera necesario un ajuste en la dosis de vonoprazan.

No hubo efectos clínicos significativos en la farmacocinética del vonoprazan con aspirina en baja dosis o AINEs, ni efectos clínicos significativos del vonoprazan en la farmacocinética de la aspirina en baja dosis o AINEs. El efecto en la actividad inhibidora en la agregación de plaquetas de la aspirina en baja dosis no fue considerado clínicamente significativo.

La coadministración de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4) con dosis múltiples de vonoprazan aumentó la concentración de midazolam en 1,9 veces en sujetos sanos. Se recomienda precaución cuando se coadministre vonoprazan con otros sustratos sensibles de CYP3A4, especialmente aquellos que tienen un índice terapéutico estrecho.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración Dosis adultos

Úlcera gástrica

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 8 semanas.

Úlcera de duodeno

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 6 semanas.

Esofagitis erosiva por reflujo

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 4 semanas. Sin embargo, cuando el efecto es insuficiente, el tratamiento debe ser continuado por un máximo de 8 semanas. Además, para mantener la curación de la esofagitis por reflujo en pacientes con recurrencia y recaída de la condición, se administra una dosis de 10 mg una vez por día, sin embargo, cuando la eficacia es inadecuada, se debería administrar una dosis de 20 mg una vez por día.

Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES.

La dosis recomendada es de 10 mg de vonoprazan una vez por día.

Adyuvante para la erradicación de Helicobacter pylori en pacientes con úlcera péptica o gastritis crónica.

Posología para tratamiento de triple terapia de 7 días.

Se recomienda que los 3 siguientes medicamentos se administren vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 200 mg de claritromicina. La dosis de claritromicina puede ser incrementada de forma

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



apropiada como se ha requerido, sin embargo, el límite máximo es de 400 mg dos veces al día. Cuando el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* con 3 medicamentos consistente en inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina falla, se recomienda el tratamiento alternativo con los siguientes 3 medicamentos: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 250 mg de metronidazol, administrados vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las respectivas recomendaciones para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Posología para tratamiento de 14 días

Terapia dual:

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina tres veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de *H. pylori*.

Triple terapia:

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina dos veces al día y 500 mg de claritromicina dos veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de *H. pylori*.

Población especial de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Ya que las funciones fisiológicas como la función hepática y renal disminuyen en pacientes de edad avanzada en general, se les debe administrar vonoprazan con precaución. (Ver abajo las secciones de función renal y hepática disminuida.)

Pacientes pediátricos

El Vonoprazan no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad.

Función renal disminuida

El Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades renales, ya que puede ocurrir una demora en la excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre. (Ver sección 5.2)

Función hepática disminuida

El Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, ya que puede ocurrir una demora en el metabolismo y la

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre. (Ver sección 5.2)

Método de administración

Vonoprazan puede ser tomado sin necesidad de comida o fuera de horas de comida.

Nuevas precauciones o advertencias

Hepatotoxicidad

Anomalías en la función hepática incluyendo daño hepático han sido reportadas en estudios clínicos (ver sección 4.8). También se han recibido reportes de pacientes tratados con vonoprazan luego de la comercialización, muchos de los cuales ocurrieron poco después de comenzar el tratamiento, se recomienda discontinuar el uso de vonoprazan en pacientes que presentan anomalías en la función hepática o si ellos desarrollan signos o síntomas que sugieren insuficiencia hepática.

Incremento del pH intragástrico

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico y es por esto que no se recomienda tomarlo con medicamentos que su absorción dependa de un pH intragástrico ácido. (Ver sección 4.5).

Una reacción sintomática al vonoprazan no descarta la presencia de una enfermedad gástrica.

Enmascaramiento de los síntomas asociados con la neoplasia maligna gástrica

La malignidad gástrica puede presentarse con síntomas asociados a trastornos relacionados con el ácido que inicialmente responden a fármacos que elevan el pH intragástrico. Una respuesta sintomática a vonoprazan no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Diarrea asociada a Clostridium difficile, incluida la colitis pseudomembranosa

Los fármacos que elevan el pH intragástrico pueden estar asociados con un mayor riesgo de infección gastrointestinal por Clostridium difficile. La colitis pseudomembranosa puede deberse a los antibióticos utilizados para la erradicación de Helicobacter pylori en combinación con vonoprazan. Si se produce dolor abdominal y diarrea frecuente, se deben tomar las medidas adecuadas, incluida la interrupción del tratamiento.

Fractura de hueso

Se ha informado un aumento del riesgo de fracturas de cadera, muñeca o columna relacionadas con la osteoporosis, predominantemente en ancianos o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos, con el uso de inhibidores de la bomba de

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



protones, especialmente con el uso de dosis altas durante un período prolongado (>1 año). El mecanismo no está claro y es probable que sea multifactorial.

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos indeseables

Pruebas clínicas

Los datos de ensayos clínicos para eventos adversos esperados se basan en la combinación de análisis de seguridad de los siguientes estudios: Curación de Esofagitis Erosiva (EE) (CCT-001 y CCT-002), terapia de mantenimiento para EE (CCT-003 y OCT-001), curación de GU (CCT-101), curación de DU (CCT-102), prevención de la reaparición de úlcera péptica asociada con el uso de AINEs (CCT-301, OCT-301 y OCT-303), prevención de recurrencia de úlcera péptica asociada con el uso de LDA (CCT-302, OCT-302 y OCT-304) y tratamiento de la enfermedad por reflujo no erosiva (NERD; CCT-201). Aunque el estudio en pacientes con NERD tiene el brazo de placebo y se considera que tiene los mejores datos, el número de pacientes (N=449 y 278 para TAK-438 y placebo, respectivamente) es relativamente pequeño en comparación con el número de pacientes de todos los demás estudios de comparación activa combinados (N=3162 y 1392 para TAK-438 y AG-1749 [Lansoprazol], respectivamente). Es por esto que los datos de seguridad combinados de los estudios comparativos de activos son usados para el análisis principal. Los datos de seguridad del estudio CCT-201 son analizados por separado. (Nota: AG-1749 (Lansoprazol) es el único comparador usado en los estudios comparativos.)

Se realizaron los estudios CCT-401 y HP-301 para evaluar la eficacia y seguridad de vonoprazan, como parte de la terapia triple o doble (solo HP-301) en pacientes con H. pylori. La terapia dual y las terapias triples utilizadas en estos estudios fueron seguras y bien toleradas. Los perfiles de seguridad generales de las terapias combinadas fueron consistentes con los perfiles de seguridad conocidos de los medicamentos individuales.

La siguiente convención es utilizada para la clasificación de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y se basa en los lineamientos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); no conocido (no se puede estimar de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas con vonoprazan en estudios clínicos

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Frecuencia/ Grupo sistémico	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Enfermedades gastrointestinales		Diarrea Estreñimiento	Náusea Distensión abdominal			
Investigaciones			Incremento en la gamma- glutamil-transferasa Incremento en Aspartato Aminotransferasa Anomalia en la prueba de función hepática Incremento en Alanina Aminotransferasa			

Después de la comercialización

A continuación, una lista de las RAM que se observaron luego de la comercialización y no están incluidos abajo:

Trastornos del sistema inmunológico:

Hipersensibilidad a los medicamentos (incluyendo shock anafiláctico)

Urticaria

Erupción cutánea

Trastornos hepato biliares:

Hepatotoxicidad

Ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Erupción

Eritema multiforme

Síndrome de Stevens-Johnson

Necrólisis epidérmica tóxica

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico, lo que sugiere que puede interferir con la absorción de medicamento donde el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral. Es por esto que no se recomienda el uso de vonoprazan con algunos de estos medicamentos, para los

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cuales la absorción depende de un pH intragástrico ácido, como atazanavir y nelfinavir, debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

El Vonoprazan es metabolizado principalmente por la enzima hepática metabolizadora de medicamentos CYP3A4 y de forma parcial por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6.

Con fuertes inhibidores CYP3A4, ej. claritromicina, la concentración de vonoprazan en la sangre puede aumentar. Se ha reportado que la concentración de vonoprazan en la sangre incrementa con el uso simultáneo de claritromicina en 1,5 veces, pero no se considera necesario un ajuste en la dosis de vonoprazan.

La coadministración de vonoprazan con el régimen de antibióticos claritromicina y amoxicilina incrementó las concentraciones de vonoprazan a más de 1,9 veces. No se observó un incremento con el régimen de antibióticos metronidazol y amoxicilina. No se considera necesario un ajuste en la dosis de vonoprazan.

No hubo efectos clínicos significativos en la farmacocinética del vonoprazan con aspirina en baja dosis o AINEs, ni efectos clínicos significativos del vonoprazan en la farmacocinética de la aspirina en baja dosis o AINEs. El efecto en la actividad inhibidora en la agregación de plaquetas de la aspirina en baja dosis no fue considerado clínicamente significativo.

La coadministración de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4) con dosis múltiples de vonoprazan aumentó la concentración de midazolam en 1,9 veces en sujetos sanos. Se recomienda precaución cuando se coadministre vonoprazan con otros sustratos sensibles de CYP3A4, especialmente aquellos que tienen un índice terapéutico estrecho.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión CCDS v4.0.

3.1.9.8 MAVENCLAD®

Expediente : 20141389
Radicado : 20221064534
Fecha : 20/04/2022
Interesado : MERCK S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 10mg de cladribina

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Mavenclad® está indicado para el tratamiento de las formas altamente activas de esclerosis múltiple (ms) recidivante recurrente.

Contraindicaciones:

Mavenclad® está contraindicado y no debe ser administrado en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a cladribina o a cualquiera de los excipientes del comprimido.
- infección con el virus de inmunodeficiencia humana (hiv).
- infección crónica activa (tuberculosis o hepatitis).
- inicio de tratamiento con cladribina en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes que reciben actualmente terapia inmunosupresora o mielosupresora.
- insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina < 60 ml/min).
- embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Monitoreo hematológico el modo de acción de mavenclad® está estrechamente ligado a una reducción en el recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis. También se han observado disminuciones en el recuento de neutrófilos, recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina o recuento de plaquetas en comparación con los valores basales en los estudios clínicos, aunque estos parámetros usualmente permanecen dentro de los límites normales.

Se pueden esperar reacciones adversas hematológicas aditivas si se administra cladribina antes o concomitantemente con otras sustancias que afectan el perfil hematológico.

Se deben determinar recuentos de linfocitos:

- antes de iniciar mavenclad® en el año 1.
- antes de iniciar mavenclad® en el año 2.
- 2 y 6 meses después de iniciar el tratamiento en cada año de tratamiento. Si el recuento de linfocitos es inferior a 500 células/mm³, se debe vigilar activamente hasta que los valores vuelvan a aumentar.

Infecciones

Cladribina puede reducir la defensa inmune del cuerpo y puede aumentar la probabilidad de infecciones.

Las infecciones latentes pueden ser activadas, incluyendo tuberculosis o hepatitis. Por lo tanto, se debe realizar una evaluación (screening) para infecciones latentes, en particular tuberculosis y hepatitis b y c, antes del inicio de la terapia en el año 1 y año 2.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se debe retrasar en el inicio de mavenclad® hasta que la infección se haya tratado de forma adecuada.

También debe considerarse un retraso en el inicio de cladribina en pacientes con una infección aguda hasta que la infección esté completamente controlada.

Se recomienda una atención especial a los pacientes que no tienen antecedentes de exposición al virus varicela zóster. Se recomienda la vacunación de pacientes con anticuerpos negativos antes de iniciar la terapia con cladribina. El inicio del tratamiento con mavenclad® debe posponerse durante 4 a 6 semanas para permitir el pleno efecto de la vacunación.

La incidencia de herpes zoster aumentó en pacientes bajo tratamiento con cladribina. Si el recuento de linfocitos desciende por debajo de 200 células/mm³, se debe considerar la profilaxis anti-herpes de acuerdo con la práctica estándar local durante el tiempo que se presente linfopenia grado 4.

Los pacientes con un recuento de linfocitos inferior a 500 células/mm³ deben ser activamente monitoreados para detectar signos y síntomas sugestivos de infecciones, en particular el herpes zóster. Si se presentan estos signos y síntomas, se debe iniciar el tratamiento antiinfeccioso como se indica clínicamente. Se puede considerar la interrupción o retraso de mavenclad® hasta que se resuelva adecuadamente la infección. Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (pml) en pacientes tratados con cladribina parenteral con leucemia de células pilosas con un régimen de tratamiento diferente.

En la base de datos del estudio clínico de cladribina en ms (1,976 pacientes, 8,650 paciente años), no se ha reportado ningún caso de pml. Sin embargo, se debe considerar una resonancia magnética (mri) basal antes de iniciar mavenclad® (generalmente dentro de los 3 meses). Esto se recomienda especialmente si los pacientes se cambian de otros agentes de ms que tienen un riesgo de pml.

Neoplasias malignas

En los estudios clínicos y el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de cladribina oral de 3.5 mg/kg, se observaron eventos de neoplasias más frecuentes en pacientes tratados con cladribina (10 eventos en 3,414 paciente-años [0.29 eventos por 100 paciente-años]) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (3 eventos en 2,022 paciente-años [0.15 eventos por 100 paciente-años]). mavenclad® no se recomienda en pacientes con ms con neoplasias activas. Se debe de realizar una evaluación riesgo-beneficio individual antes de iniciar mavenclad® en pacientes con neoplasias malignas previa. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con mavenclad® que sigan las guías estándar de evaluación (screening) del cáncer.

Transfusiones de sangre

En pacientes que requieren transfusión de sangre, se recomienda la irradiación de los componentes sanguíneos celulares antes de la administración para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped relacionada con la transfusión. Se aconseja consultar a un hematólogo.

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cambio de tratamiento a y desde cladribina

En pacientes que han sido previamente tratados con agentes inmunomoduladores o inmunosupresores, se debe considerar el modo de acción y la duración del efecto del otro producto antes del inicio de mavenclad®. También se debe tener en cuenta un posible efecto aditivo sobre el sistema inmune cuando se utilicen dichos agentes después del tratamiento con mavenclad®.

Al cambiar desde un agente para ms con un riesgo de pml, se recomienda la realización de una mri basal.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de mavenclad® en pacientes pediátricos con ms no se ha establecido.

Mavenclad® no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Estudios clínicos con cladribina oral no incluyen pacientes mayores a 65 años; por lo tanto, no se conoce si responden de forma diferente que pacientes más jóvenes.

Se recomienda precaución cuando mavenclad® es utilizado en pacientes de edad avanzada, tomando en consideración la mayor frecuencia potencial de disminución de la función hepática o renal, enfermedades concomitantes, y otras terapias medicinales.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios dedicados en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 60 a 89 ml/min), no se considera necesario un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave no se ha establecido la seguridad y eficacia. Por lo tanto, mavenclad® está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de cladribina se considera insignificante, en ausencia de datos, no se recomienda el uso de mavenclad® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación child-pugh > 6).

Intolerancia a la fructosa

Mavenclad® contiene sorbitol. Por lo tanto, su uso no es recomendable en pacientes con intolerancia a la fructosa.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Basado en CCDS versión 12.0 de 2022 allegado mediate radicado No. 20221064534

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Información para prescribir versión Basado en CCDS versión 12.0 de 2022 allegado mediate radicado No. 20221064534

Nueva dosificación

Dosis y administración

Programa general de tratamiento

La dosis acumulada recomendada de Mavenclad® es 3.5 mg/kg peso corporal a lo largo de 2 años, administrado como 1 curso de tratamiento de 1.75 mg/kg al año. Cada curso de tratamiento consiste de 2 semanas de tratamiento, una al principio del primer mes y una al principio del segundo mes del respectivo año de tratamiento. En caso de ser médicamente necesario (p. ej., para la recuperación de linfocitos), el curso de tratamiento en el año 2 puede postergarse por hasta 6 meses. Cada semana de tratamiento consiste en 4 o 5 días en los que un paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos/tabletas) en una sola dosis diaria, dependiendo del peso corporal. Para más detalles, vea las Tablas 1 y 2 a continuación.

Después de completar los 2 ciclos de tratamiento, no se requiere más tratamiento con cladribina en los años 3 y 4 (ver sección “5.5 Eficacia”). No se ha estudiado la reiniciación del tratamiento luego del año 4.

Criterio para iniciar y continuar la terapia

El recuento de linfocitos debe ser:

- normal antes de iniciar Mavenclad® en el año 1,
- al menos 800 células/mm³ antes de iniciar Mavenclad® en el año 2.

Si es necesario, el curso de tratamiento en el año 2 puede retrasarse hasta 6 meses para permitir la recuperación de los linfocitos. Si esta recuperación tarda más de 6 meses, el paciente no debe recibir más Mavenclad®.

Distribución de dosis

La distribución de la dosis total durante los 2 años de tratamiento se proporciona en la Tabla 1. Para algunos rangos de peso, el número de comprimidos/tabletas puede variar de una semana de tratamiento a la siguiente. No se ha investigado el uso de cladribina oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg.

Tabla 1 Dosis de Mavenclad® por semana de tratamiento por peso de paciente en cada año de tratamiento

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Rango de peso kg	Dosis en mg (número de comprimidos/tabletas de 10 mg) por semana de tratamiento	
	Semana de tratamiento 1	Semana de tratamiento 2
40 a < 50	40 mg (4 comprimidos/tabletas)	40 mg (4 comprimidos/tabletas)
50 a < 60	50 mg (5 comprimidos/tabletas)	50 mg (5 comprimidos/tabletas)
60 a < 70	60 mg (6 comprimidos/tabletas)	60 mg (6 comprimidos/tabletas)
70 a < 80	70 mg (7 comprimidos/tabletas)	70 mg (7 comprimidos/tabletas)
80 a < 90	80 mg (8 comprimidos/tabletas)	70 mg (7 comprimidos/tabletas)
90 a < 100	90 mg (9 comprimidos/tabletas)	80 mg (8 comprimidos/tabletas)
100 a < 110	100 mg (10 comprimidos/tabletas)	90 mg (9 comprimidos/tabletas)
110 y superior	100 mg (10 comprimidos/tabletas)	100 mg (10 comprimidos/tabletas)

La Tabla 2 muestra cómo el número total de comprimidos/tabletas por semana de tratamiento se distribuye a lo largo de los días individuales. Se recomienda que las dosis diarias de cladribina en cada semana de tratamiento se tomen a intervalos de 24 horas aproximadamente, a la misma hora cada día. Si una dosis diaria consiste en dos comprimidos/tabletas, ambos comprimidos/tabletas se toman juntos como una dosis única.

Tabla 2 Mavenclad® comprimidos/tabletas de 10 mg por día de la semana

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Número total de comprimidos/tabletas por semana	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Una dosis olvidada debe tomarse tan pronto como se recuerde en el mismo día de acuerdo con el programa de tratamiento.

Una dosis olvidada no debe tomarse junto con la siguiente dosis programada en el siguiente día. En el caso de una dosis omitida, el paciente debe tomar la dosis omitida el día siguiente y extender el número de días en esa semana de tratamiento. Si se olvidan dos dosis consecutivas, se aplica la misma regla y el número de días en la semana de tratamiento se amplía en dos días.

Uso concomitante de otros medicamentos

Se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento sea separada de Mavenclad® por al menos 3 horas durante el número limitado de días de la administración de cladribina (ver sección “4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mavenclad® en pacientes pediátricos con MS.

Mavenclad® no está recomendado en pacientes menores de 18 años (ver sección “4.4 Advertencias y precauciones para su uso”).

Administración

Mavenclad® es para uso oral. Los comprimidos/tabletas se toman de forma oral, con agua, y se tragan sin masticar. Mavenclad® se puede tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dado que los comprimidos/tabletas no están recubiertos, deben ser tragados inmediatamente una vez retirados del blíster y no deben dejarse expuestos en superficies o ser manipulados durante un periodo de tiempo mayor que el requerido para la dosificación. Si se deja un comprimido/tableta en una superficie, o si se extrae un comprimido/tableta roto o fragmentado desde el blíster, la zona debe limpiarse bien.

Las manos del paciente deben estar secas al administrar los comprimidos/tabletas y deben lavarse bien después.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones para su uso

Monitoreo Hematológico

El modo de acción de Mavenclad® está estrechamente ligado a una reducción en el recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis. También se han observado disminuciones en el recuento de neutrófilos, recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina o recuento de plaquetas en comparación con los valores basales en los estudios clínicos, aunque estos parámetros usualmente permanecen dentro de los límites normales.

Se pueden esperar reacciones adversas hematológicas aditivas si se administra cladribina antes o concomitantemente con otras sustancias que afectan el perfil hematológico (ver sección “4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Se deben determinar recuentos de linfocitos

- antes de iniciar Mavenclad® en el año 1,
- antes de iniciar Mavenclad® en el año 2,
- 2 y 6 meses después de iniciar el tratamiento en cada año de tratamiento. Si el recuento de linfocitos es inferior a 500 células/mm³, se debe vigilar activamente hasta que los valores vuelvan a aumentar.

Infecciones

Cladribina puede reducir la defensa inmune del cuerpo y puede aumentar la probabilidad de infecciones.

Las infecciones latentes pueden ser activadas, incluyendo tuberculosis o hepatitis. Por lo tanto, se debe realizar una evaluación (screening) para infecciones latentes, en particular tuberculosis y hepatitis B y C, antes del inicio de la terapia en el año 1 y año 2. Se debe

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



retrasar en el inicio de Mavenclad® hasta que la infección se haya tratado de forma adecuada.

También debe considerarse un retraso en el inicio de cladribina en pacientes con una infección aguda hasta que la infección esté completamente controlada.

Herpes zóster

Se recomienda una atención especial a los pacientes que no tienen antecedentes de exposición al virus varicela zóster. Se recomienda la vacunación de pacientes con anticuerpos negativos antes de iniciar la terapia con cladribina. El inicio del tratamiento con Mavenclad® debe posponerse durante 4 a 6 semanas para permitir el pleno efecto de la vacunación.

La incidencia de herpes zoster aumentó en pacientes bajo tratamiento con cladribina. Si el recuento de linfocitos desciende por debajo de 200 células/mm³, se debe considerar la profilaxis anti-herpes de acuerdo con la práctica estándar local durante el tiempo que se presente linfopenia grado 4 (ver sección “4.8 Reacciones adversas”).

Los pacientes con un recuento de linfocitos inferior a 500 células/mm³ deben ser activamente monitoreados para detectar signos y síntomas sugestivos de infecciones, en particular el herpes zóster. Si se presentan estos signos y síntomas, se debe iniciar el tratamiento antiinfeccioso como se indica clínicamente. Se puede considerar la interrupción o retraso de Mavenclad® hasta que se resuelva adecuadamente la infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en pacientes tratados con cladribina parenteral con leucemia de células pilosas con un régimen de tratamiento diferente.

En la base de datos del estudio clínico de cladribina en MS (1,976 pacientes, 9855 paciente años), no se ha reportado ningún caso de PML. Sin embargo, se debe considerar una resonancia magnética (MRI) basal antes de iniciar Mavenclad® (generalmente dentro de los 3 meses). Esto se recomienda especialmente si los pacientes se cambian de otros agentes de MS que tienen un riesgo de PML.

Neoplasias malignas

En los estudios clínicos y el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de cladribina oral de 3.5 mg/kg, se observaron eventos de neoplasias más

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



frecuentes en pacientes tratados con cladribina (10 eventos en 3919 paciente-años [0.26 eventos por 100 paciente-años]) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (3 eventos en 2415 paciente-años [0.12 eventos por 100 paciente-años]).

Mavenclad® no se recomienda en pacientes con MS con neoplasias activas. Se debe de realizar una evaluación riesgo-beneficio individual antes de iniciar Mavenclad® en pacientes con neoplasias malignas previas. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Mavenclad® que sigan las guías estándar de evaluación (screening) del cáncer.

Función hepática

Se han notificado casos poco frecuentes de lesión hepática, incluidos casos graves, en pacientes tratados con Mavenclad®, especialmente en pacientes con antecedentes médicos de pruebas hepáticas anormales. Los pacientes deben evaluar sus niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total antes de Inicio del tratamiento en el año 1 y el año 2 (ver sección 4.2).

Si un paciente desarrolla signos clínicos, que incluyen elevaciones inexplicables de las enzimas hepáticas o síntomas sugestivos de disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y / o orina oscura inexplicable), mida inmediatamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpir o suspender el tratamiento con Mavenclad®, según corresponda.

Transfusiones de sangre

En pacientes que requieren transfusión de sangre, se recomienda la irradiación de los componentes sanguíneos celulares antes de la administración para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped relacionada con la transfusión. Se aconseja consultar a un hematólogo.

Cambio de tratamiento a y desde cladribina

En pacientes que han sido previamente tratados con agentes inmunomoduladores o inmunosupresores, se debe considerar el modo de acción y la duración del efecto del otro producto antes del inicio de Mavenclad®. También se debe tener en cuenta un posible efecto aditivo sobre el sistema inmune cuando se utilicen dichos agentes después del tratamiento con Mavenclad® (ver sección “4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Al cambiar desde un agente para MS con un riesgo de PML, se recomienda la realización de una MRI basal (ver la subsección Infecciones anterior).

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Mavenclad® en pacientes pediátricos con MS no se ha establecido.

Mavenclad® no se recomienda en pacientes menores de 18 años. Pacientes de edad avanzada

Estudios clínicos con cladribina oral no incluyen pacientes mayores a 65 años; por lo tanto, no se conoce si responden de forma diferente que pacientes más jóvenes.

Se recomienda precaución cuando Mavenclad® es utilizado en pacientes de edad avanzada, tomando en consideración la mayor frecuencia potencial de disminución de la función hepática o renal, enfermedades concomitantes, y otras terapias medicinales.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios dedicados en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 60 a 89 mL/min), no se considera necesario un ajuste de dosis (ver sección “5.3 Propiedades farmacocinéticas”).

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave no se ha establecido la seguridad y eficacia. Por lo tanto, Mavenclad® está contraindicado en estos pacientes (ver sección “4.3 Contraindicaciones”).

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de cladribina se considera insignificante (ver sección “5.3 Propiedades farmacocinéticas”), en ausencia de datos, no se recomienda el uso de Mavenclad® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh > 6).

Intolerancia a la fructosa

Mavenclad® contiene sorbitol. Por lo tanto, su uso no es recomendado en pacientes con intolerancia a la fructosa.

Nuevas Reacciones Adversas

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas más clínicamente relevantes reportadas en pacientes con MS que recibieron cladribina en la dosis acumulada recomendada de 3.5 mg/kg durante 2 años en estudios clínicos fueron linfopenia y herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue mayor durante el periodo de linfopenia de grado 3 o 4 (<500 a 200 células/mm³ o <200 células/mm³) en comparación con el momento en que los pacientes no presentaron linfopenia de grado 3 o 4 (ver sección “4.4 Advertencias y precauciones de uso”).

Las reacciones adversas descritas en la siguiente lista se derivan de los datos agrupados de estudios clínicos en MS en los que se utilizó cladribina oral en monoterapia con una dosis acumulada de 3.5 mg/kg.

Las siguientes definiciones aplican a la terminología de frecuencia utilizada en adelante:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- No frecuente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Muy raro ($< 1/10,000$)
- Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

- Frecuente: Herpes zoster dermatológico, herpes oral
- Muy raro: Tuberculosis

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

- Muy frecuente: Linfopenia
- Frecuente: Disminución del recuento de neutrófilos

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- Frecuente: Rash, alopecia

Experiencia post comercialización

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuente: hipersensibilidad, incluido prurito, urticaria, erupciones y casos raros de angioedema.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: Lesión hepática

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Descripción de las reacciones adversas elegidas

Linfopenia

En estudios clínicos, el 20% a 25% de los pacientes tratados con una dosis acumulada de 3.5 mg/kg de cladribina durante 2 años en monoterapia desarrollaron linfopenia transitoria de grado 3 o 4 basada en valores de laboratorio. Se observó linfopenia de grado 4 en menos del 1% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes con linfopenia grado 3 o 4 fue observada 2 meses después de la primera dosis de cladribina en cada año (4.0% y 11.3% de los pacientes con linfopenia grado 3 en el año 1 y en el año 2, 0% y 0.4% de los pacientes con linfopenia de grado 4 en el año 1 y en el año 2). Se espera que la mayoría de los pacientes se recuperen a un recuento de linfocitos normales o linfopenia de grado 1 dentro de los 9 meses.

Lesión Hepática

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se reportaron eventos poco frecuentes de lesión hepática, incluyendo casos graves y casos que llevaron a la interrupción del tratamiento, en asociación con Mavenclad®. Las elevaciones transitorias de las transaminasas séricas fueron generalmente más de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Se han observado casos aislados de elevación transitoria de las transaminasas séricas hasta 40 veces el LSN y / o hepatitis sintomática con elevación transitoria de bilirrubina e ictericia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación en el texto de la posología propuesto por el interesado. Adicionalmente, debe incluir:

- En contraindicaciones:
 - “neoplasia maligna activa”

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosis y administración

Programa general de tratamiento

La dosis acumulada recomendada de Mavenclad® es 3.5 mg/kg peso corporal a lo largo de 2 años, administrado como 1 curso de tratamiento de 1.75 mg/kg al año. Cada curso de tratamiento consiste de 2 semanas de tratamiento, una al principio del primer mes y una al principio del segundo mes del respectivo año de tratamiento. En caso de ser médicamente necesario (p. ej., para la recuperación de linfocitos), el curso de tratamiento en el año 2 puede postergarse por hasta 6 meses. Cada semana de tratamiento consiste en 4 o 5 días en los que un paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos/tabletas) en una sola dosis diaria, dependiendo del peso corporal. Para más detalles, vea las Tablas 1 y 2 a continuación.

Después de completar los 2 ciclos de tratamiento, no se requiere más tratamiento con cladribina en los años 3 y 4 (ver sección “5.5 Eficacia”). No se ha estudiado la reiniciación del tratamiento luego del año 4.

Criterio para iniciar y continuar la terapia

El recuento de linfocitos debe ser:

- normal antes de iniciar Mavenclad® en el año 1,
- al menos 800 células/mm³ antes de iniciar Mavenclad® en el año 2.

Si es necesario, el curso de tratamiento en el año 2 puede retrasarse hasta 6 meses para permitir la recuperación de los linfocitos. Si esta recuperación tarda más de 6 meses, el paciente no debe recibir más Mavenclad®.

Distribución de dosis

La distribución de la dosis total durante los 2 años de tratamiento se proporciona en la Tabla 1. Para algunos rangos de peso, el número de comprimidos/tabletas puede variar de una semana de tratamiento a la siguiente. No se ha investigado el uso de cladribina oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg.

Tabla 1 Dosis de Mavenclad® por semana de tratamiento por peso de paciente en cada año de tratamiento

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Rango de peso kg	Dosis en mg (número de comprimidos/tabletas de 10 mg) por semana de tratamiento	
	Semana de tratamiento 1	Semana de tratamiento 2
40 a < 50	40 mg (4 comprimidos/tabletas)	40 mg (4 comprimidos/tabletas)
50 a < 60	50 mg (5 comprimidos/tabletas)	50 mg (5 comprimidos/tabletas)
60 a < 70	60 mg (6 comprimidos/tabletas)	60 mg (6 comprimidos/tabletas)
70 a < 80	70 mg (7 comprimidos/tabletas)	70 mg (7 comprimidos/tabletas)
80 a < 90	80 mg (8 comprimidos/tabletas)	70 mg (7 comprimidos/tabletas)
90 a < 100	90 mg (9 comprimidos/tabletas)	80 mg (8 comprimidos/tabletas)
100 a < 110	100 mg (10 comprimidos/tabletas)	90 mg (9 comprimidos/tabletas)
110 y superior	100 mg (10 comprimidos/tabletas)	100 mg (10 comprimidos/tabletas)

La Tabla 2 muestra cómo el número total de comprimidos/tabletas por semana de tratamiento se distribuye a lo largo de los días individuales. Se recomienda que las dosis diarias de cladribina en cada semana de tratamiento se tomen a intervalos de 24 horas aproximadamente, a la misma hora cada día. Si una dosis diaria consiste en dos comprimidos/tabletas, ambos comprimidos/tabletas se toman juntos como una dosis única.

Tabla 2 Mavenclad® comprimidos/tabletas de 10 mg por día de la semana

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Número total de comprimidos/tabletas por semana	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Una dosis olvidada debe tomarse tan pronto como se recuerde en el mismo día de acuerdo con el programa de tratamiento.

Una dosis olvidada no debe tomarse junto con la siguiente dosis programada en el siguiente día. En el caso de una dosis omitida, el paciente debe tomar la dosis omitida el día siguiente y extender el número de días en esa semana de tratamiento. Si se olvidan dos dosis consecutivas, se aplica la misma regla y el número de días en la semana de tratamiento se amplía en dos días.

Uso concomitante de otros medicamentos

Se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento sea separada de Mavenclad® por al menos 3 horas durante el número limitado de días de la administración de cladribina (ver sección “4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mavenclad® en pacientes pediátricos con MS.

Mavenclad® no está recomendado en pacientes menores de 18 años (ver sección “4.4 Advertencias y precauciones para su uso”).

Administración

Mavenclad® es para uso oral. Los comprimidos/tabletas se toman de forma oral, con agua, y se tragan sin masticar. Mavenclad® se puede tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dado que los comprimidos/tabletas no están recubiertos, deben ser tragados inmediatamente una vez retirados del blíster y no deben dejarse expuestos en superficies o ser manipulados durante un periodo de tiempo mayor que el requerido para la dosificación. Si se deja un comprimido/tableta en una superficie, o si se extrae un comprimido/tableta roto o fragmentado desde el blíster, la zona debe limpiarse bien.

Las manos del paciente deben estar secas al administrar los comprimidos/tabletas y deben lavarse bien después.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones para su uso

Monitoreo Hematológico

El modo de acción de Mavenclad® está estrechamente ligado a una reducción en el recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis. También se han observado disminuciones en el recuento de neutrófilos, recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina o recuento de plaquetas en comparación con los valores basales en los estudios clínicos, aunque estos parámetros usualmente permanecen dentro de los límites normales.

Se pueden esperar reacciones adversas hematológicas aditivas si se administra cladribina antes o concomitantemente con otras sustancias que afectan el perfil hematológico (ver sección “4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Se deben determinar recuentos de linfocitos

- antes de iniciar Mavenclad® en el año 1,
- antes de iniciar Mavenclad® en el año 2,
- 2 y 6 meses después de iniciar el tratamiento en cada año de tratamiento. Si el recuento de linfocitos es inferior a 500 células/mm³, se debe vigilar activamente hasta que los valores vuelvan a aumentar.

Infecciones

Cladribina puede reducir la defensa inmune del cuerpo y puede aumentar la probabilidad de infecciones.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las infecciones latentes pueden ser activadas, incluyendo tuberculosis o hepatitis. Por lo tanto, se debe realizar una evaluación (screening) para infecciones latentes, en particular tuberculosis y hepatitis B y C, antes del inicio de la terapia en el año 1 y año 2. Se debe retrasar en el inicio de Mavenclad® hasta que la infección se haya tratado de forma adecuada.

También debe considerarse un retraso en el inicio de cladribina en pacientes con una infección aguda hasta que la infección esté completamente controlada.

Herpes zóster

Se recomienda una atención especial a los pacientes que no tienen antecedentes de exposición al virus varicela zóster. Se recomienda la vacunación de pacientes con anticuerpos negativos antes de iniciar la terapia con cladribina. El inicio del tratamiento con Mavenclad® debe posponerse durante 4 a 6 semanas para permitir el pleno efecto de la vacunación.

La incidencia de herpes zoster aumentó en pacientes bajo tratamiento con cladribina. Si el recuento de linfocitos desciende por debajo de 200 células/mm³, se debe considerar la profilaxis anti-herpes de acuerdo con la práctica estándar local durante el tiempo que se presente linfopenia grado 4 (ver sección “4.8 Reacciones adversas”).

Los pacientes con un recuento de linfocitos inferior a 500 células/mm³ deben ser activamente monitoreados para detectar signos y síntomas sugestivos de infecciones, en particular el herpes zóster. Si se presentan estos signos y síntomas, se debe iniciar el tratamiento antiinfeccioso como se indica clínicamente. Se puede considerar la interrupción o retraso de Mavenclad® hasta que se resuelva adecuadamente la infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en pacientes tratados con cladribina parenteral con leucemia de células pilosas con un régimen de tratamiento diferente.

En la base de datos del estudio clínico de cladribina en MS (1,976 pacientes, 9855 paciente años), no se ha reportado ningún caso de PML. Sin embargo, se debe considerar una resonancia magnética (MRI) basal antes de iniciar Mavenclad® (generalmente dentro de los 3 meses). Esto se recomienda especialmente si los pacientes se cambian de otros agentes de MS que tienen un riesgo de PML.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Neoplasias malignas

En los estudios clínicos y el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de cladribina oral de 3.5 mg/kg, se observaron eventos de neoplasias más frecuentes en pacientes tratados con cladribina (10 eventos en 3919 paciente-años [0.26 eventos por 100 paciente-años]) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (3 eventos en 2415 paciente-años [0.12 eventos por 100 paciente-años]).

Mavenclad® no se recomienda en pacientes con MS con neoplasias activas. Se debe de realizar una evaluación riesgo-beneficio individual antes de iniciar Mavenclad® en pacientes con neoplasias malignas previas. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Mavenclad® que sigan las guías estándar de evaluación (screening) del cáncer.

Función hepática

Se han notificado casos poco frecuentes de lesión hepática, incluidos casos graves, en pacientes tratados con Mavenclad®, especialmente en pacientes con antecedentes médicos de pruebas hepáticas anormales. Los pacientes deben evaluar sus niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total antes de Inicio del tratamiento en el año 1 y el año 2 (ver sección 4.2).

Si un paciente desarrolla signos clínicos, que incluyen elevaciones inexplicables de las enzimas hepáticas o síntomas sugestivos de disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y / o orina oscura inexplicable), mida inmediatamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpir o suspender el tratamiento con Mavenclad®, según corresponda.

Transfusiones de sangre

En pacientes que requieren transfusión de sangre, se recomienda la irradiación de los componentes sanguíneos celulares antes de la administración para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped relacionada con la transfusión. Se aconseja consultar a un hematólogo.

Cambio de tratamiento a y desde cladribina

En pacientes que han sido previamente tratados con agentes inmunomoduladores o inmunosupresores, se debe considerar el modo de acción y la duración del efecto del otro producto antes del inicio de Mavenclad®. También se debe tener en cuenta un posible efecto aditivo sobre el sistema inmune cuando se utilicen dichos agentes

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



después del tratamiento con Mavenclad® (ver sección “4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Al cambiar desde un agente para MS con un riesgo de PML, se recomienda la realización de una MRI basal (ver la subsección Infecciones anterior).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Mavenclad® en pacientes pediátricos con MS no se ha establecido.

Mavenclad® no se recomienda en pacientes menores de 18 años. Pacientes de edad avanzada

Estudios clínicos con cladribina oral no incluyen pacientes mayores a 65 años; por lo tanto, no se conoce si responden de forma diferente que pacientes más jóvenes.

Se recomienda precaución cuando Mavenclad® es utilizado en pacientes de edad avanzada, tomando en consideración la mayor frecuencia potencial de disminución de la función hepática o renal, enfermedades concomitantes, y otras terapias medicinales.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios dedicados en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 60 a 89 mL/min), no se considera necesario un ajuste de dosis (ver sección “5.3 Propiedades farmacocinéticas”).

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave no se ha establecido la seguridad y eficacia. Por lo tanto, Mavenclad® está contraindicado en estos pacientes (ver sección “4.3 Contraindicaciones”).

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de cladribina se considera insignificante (ver sección “5.3 Propiedades farmacocinéticas”), en ausencia de datos, no se recomienda el uso de Mavenclad® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh > 6).

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Intolerancia a la fructosa

Mavenclad® contiene sorbitol. Por lo tanto, su uso no es recomendado en pacientes con intolerancia a la fructosa.

Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más clínicamente relevantes reportadas en pacientes con MS que recibieron cladribina en la dosis acumulada recomendada de 3.5 mg/kg durante 2 años en estudios clínicos fueron linfopenia y herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue mayor durante el periodo de linfopenia de grado 3 o 4 (<500 a 200 células/mm³ o <200 células/mm³) en comparación con el momento en que los pacientes no presentaron linfopenia de grado 3 o 4 (ver sección “4.4 Advertencias y precauciones de uso”).

Las reacciones adversas descritas en la siguiente lista se derivan de los datos agrupados de estudios clínicos en MS en los que se utilizó cladribina oral en monoterapia con una dosis acumulada de 3.5 mg/kg.

Las siguientes definiciones aplican a la terminología de frecuencia utilizada en adelante:

- **Muy frecuente** ($\geq 1/10$)
- **Frecuente** ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- **No frecuente** ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- **Raro** ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- **Muy raro** ($< 1/10,000$)
- **Frecuencia desconocida** (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

- **Frecuente:** Herpes zoster dermatológico, herpes oral
- **Muy raro:** Tuberculosis

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

- **Muy frecuente:** Linfopenia
- **Frecuente:** Disminución del recuento de neutrófilos

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- **Frecuente:** Rash, alopecia

Experiencia post comercialización

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos del sistema inmunológico

Frecuente: hipersensibilidad, incluido prurito, urticaria, erupciones y casos raros de angioedema.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: Lesión hepática

Descripción de las reacciones adversas elegidas

Linfopenia

En estudios clínicos, el 20% a 25% de los pacientes tratados con una dosis acumulada

de 3.5 mg/kg de cladribina durante 2 años en monoterapia desarrollaron linfopenia transitoria de grado 3 o 4 basada en valores de laboratorio. Se observó linfopenia de grado 4 en menos del 1% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes con linfopenia grado 3 o 4 fue observada 2 meses después de la primera dosis de cladribina en cada año (4.0% y 11.3% de los pacientes con linfopenia grado 3 en el año 1 y en el año 2, 0% y 0.4% de los pacientes con linfopenia de grado 4 en el año 1 y en el año 2). Se espera que la mayoría de los pacientes se recuperen a un recuento de linfocitos normales o linfopenia de grado 1 dentro de los 9 meses.

Lesión Hepática

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se reportaron eventos poco frecuentes de lesión hepática, incluyendo casos graves y casos que llevaron a la interrupción del tratamiento, en asociación con Mavenclad®. Las elevaciones transitorias de las transaminasas séricas fueron generalmente más de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Se han observado casos aislados de elevación transitoria de las transaminasas séricas hasta 40 veces el LSN y / o hepatitis sintomática con elevación transitoria de bilirrubina e ictericia

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 CEFEPIMA

Expediente : 19963653
Radicado : 20201258322
Fecha : 04/05/2022

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si el producto CEFEPIME 1 g con expediente 19963653, forma farmacéutica: polvo para reconstituir a solución inyectable y composición CEFEPIME CLORHIDRATO CON ARGININA 1,869 mg equivalente a CEFEPIME BASE 1,0 g/vial, se encuentra incluido en la norma farmacológica 4.1.1.1.N10. Lo anterior toda vez que en dicha norma figura CEFEPIMA CLORHIDRATO EQUIVALENTE A CEFEPIMA 1,0 g/vial sin mencionar la arginina.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que en los preparados con cefepime clorhidrato la arginina tiene la función de excipiente, por tanto, no debe aparecer como ingrediente farmacológicamente activo.

**3.4.2 LLENALIDOMIDA 15 mg
LLENALIDOMIDA 5 mg**

Expediente : 20199479 / 20199478
Radicado : 20191250681 / 20221007965
20191250738
Fecha C.R : 10/05/2021
Interesado : PROCAPS S.A / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE SINTESIS
QUIMICA

Composición:

- Cada cápsula dura contiene Lenalidomida 15 mg.
- Cada cápsula dura contiene Lenalidomida 5 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: En respuesta a la consulta del Grupo de registros sanitarios, la Sala Especializada de medicamentos se permite informar que el concepto emitido mediante acta 5 de 2020 SEM numeral 3.1.7.16 no incluye la evaluación de los perfiles de disolución para los productos Lenalidomida cápsula de 15 y 5 mg toda vez que la solicitud de estudios de bioequivalencia (Radicado 20191194107) estaba dirigida

Acta No. 15 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



exclusivamente a la evaluación de los estudios in vivo (25 y 10 mg) según reposa en el diligenciamiento del formato de presentación de información. No obstante, a lo anterior y una vez revisada la información que adjuntó el usuario, se procedió a evaluar los estudios in vitro aplicable a los productos Lenalidomida cápsula de 15 y 5 mg y se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Allegar perfiles de disolución comparativos y soportes cromatográficos para los productos tests Lenalidomida Cápsula 15 y 5 mg frente a su respectivo biolote en el medio de control de calidad (HCl 0,01N + Pepsina) y en medio pH 1,2 de acuerdo con lo establecido en el numeral 10.3.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. Lo anterior, teniendo en cuenta que solo se allegó perfiles de disolución comparativos en medio HCl 0,01N, pH 4,5 y pH 6,8.
2. Allegar validaciones analíticas a pH 1,2, 4,5 y 6,8 y soportes cromatográficos (mínimo 20%) que soporten los resultados analíticos de todos los perfiles de disolución comparativos necesarios para demostrar bioequivalencia in vitro para los productos tests Lenalidomida Cápsula 15 y 5 mg.
3. Allegar soporte que demuestre que el centro donde se desarrollaron los perfiles de disolución se encontraba certificado o reconocido por alguna de las agencias establecidas en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.
4. Allegar certificado de análisis de los productos tests Lenalidomida Cápsula 15 (L:6025P1) y Lenalidomida Cápsula 5 mg (L:6059P1).
5. Aclarar el tamaño del Lote industrial de los productos test empleados en el estudio in vitro, Lenalidomida Cápsula 15 (L:6025P1) y Lenalidomida Cápsula 5 mg (L:6059P1). Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 se indica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
6. Allegar una declaración firmada que confirme que los productos de prueba (Lenalidomida Cápsula 15 y 5 mg) son idénticos a los productos que se están presentando para el registro, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente, certificar que las formulaciones no han tenido cambios que afecten el comportamiento farmacocinético del fármaco.

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Siendo las 16:00 del día 11 de noviembre de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

**MARIO FRANCISCO GUERRERO
PABON**
Miembro SEM
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEM
Sesión Virtual

**Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES**
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 15 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA