



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 07 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 18, 19, 20, 21 Y 22 DE ABRIL DE 2022

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.3.2. Nueva forma farmacéutica
 - 3.3.3. Nueva concentración
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.8. 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 Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos 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. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. MAGNION® 100 UI

Expediente : 20212464
Radicado : 20211200265
Fecha : 30/09/2021
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 100 mg de Toxina Botulínica tipo A
Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Blefarospam

Pacientes adultos entre 18 y 75 años con blefaroespasmos esenciales cuyo grado de espasmo es de grado 2-4 (método de Scott)

Línea glabellar

Mejora temporal en la aparición de líneas verticales moderadas a severas entre las cejas observadas al fruncir el ceño, en adultos <65 años, cuando la severidad de estas líneas tiene un impacto psicológico importante para el paciente.

Parálisis cerebral pediátrica

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Tratamiento para pacientes pediátricos con parálisis cerebral de 2 a 10 años con deformidad dinámica del pie equino por espasticidad

Espasticidad de la extremidad superior posterior al accidente cerebrovascular

Tratamiento para pacientes adultos de 20 años o más con espasticidad de las extremidades superiores después de un accidente cerebrovascular.

Líneas de patas de gallo

Mejora temporal de las líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) que van de moderadas a graves asociadas con la actividad de los músculos orbicular de los ojos en adultos de entre 19 y 65 años.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.

- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Pacientes con desordenes respiratorios severos.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección

Precauciones y advertencias:

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas. Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

Pediatría: Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento, dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Geriatría: Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

Oftalmología: En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal.

Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad, puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento.

Reacciones adversas:

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Generales: Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.

Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.

- **Estrabismo:** Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento, puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.
- **Blefaroespasmus:** Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagooftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.
- **Líneas glabellares:** En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento.

Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%).

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.
- **Población pediátrica:** No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación: (No hay datos disponibles).

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

- Blefarospasmo/espasmo hemifacial 12 años
- Distonía cervical 12 años
- Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años
- Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años
- Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años
- Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1, allegado mediante radicado No. 20211200265

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento allegado por el interesado

3.2.2 REUMAB® ADALIMUMAB 40MG - 20MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA

Expediente : 20187975

Radicado : 20201158023 / 20211181991

Fecha : 08/09/2021

Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 40mg / 0.8mL

Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 20mg / 0.4mL

Forma farmacéutica:

Solución para inyección subcutánea

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Indicaciones:

Artritis reumatoidea

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMES). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMES.

Artritis temprana

Espondilitis anquilosante: Reumab esta indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con Espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis

Reumab esta indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis crónica en placa moderada a severa que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis Psoriasica

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

Enfermedad de Crohn

En pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, Adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6- mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acne inverso) en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveitis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular.

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia. Contraindicaciones: (Del Documento)

Adalimumab no podrá ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al adalimumab o a cualquiera de sus componentes.

Adalimumab también está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa u otras infecciones severas (tales como sepsis o infecciones oportunistas) y falla cardíaca moderada a severa (NYHA clase III / IV)

Precauciones y advertencias:

Reumab (Adalimumab) el tratamiento con este medicamento podrá ser únicamente empleado bajo la supervisión de reumatólogos, gastroenterólogos, ortopedistas, dermatólogos, inmunólogos clínicos y médicos internistas y pediatras con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y psoriasis en placas.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Reumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Reumab antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Reumab.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Reumab deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Reumab debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Reumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Reumab, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Reumab.

Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Reumab.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Reumab de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Reumab en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Reumab. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Reumab deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Reumab. Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una terapia empírica antimicótica en estos pacientes debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Reumab y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Reumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Reumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Reumab para evaluar trastornos centrales desmielinizantes preexistentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control. El tamaño del grupo control y

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo. Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización. Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con Adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-

mercaptopurina y Reumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con el Reumab. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Reumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional. Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Reumab.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso post comercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF. Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con Adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Las reacciones alérgicas serias asociadas con Adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Adalimumab. Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Reumab e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Reumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Reumab. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Reumab en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas. Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de Adalimumab y anakinra no es recomendada. La administración concomitante de Adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con Adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de Adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con Adalimumab y 40% de

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con Adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con Adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza. Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Reumab. Los pacientes que se tratan con Reumab pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con Adalimumab. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a Adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de Adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben Adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Reumab en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Reumab puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Reumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Reumab, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Reacciones adversas:

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis. Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab. Los estudios pivotales, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control. Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

Se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones.

Infecciones e Infestaciones

Muy común

Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)

Común

Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares

Poco común

Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por *Micobacterium avium* complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas

Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)

Común

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos) Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)

Poco común

Linfoma, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy común

Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis),
Anemia

Común

Trombocitopenia, leucocitosis

Poco común

Púrpura trombocitopénica idiopática Pancitopenia

Trastornos del sistema inmune

Común

Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy común

Incremento de los lípidos

Común

Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación

Trastornos psiquiátricos

Común

Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Muy común

Cefalea

Común

Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Poco común

Tremor, neuropatía, Esclerosis múltiple

Trastornos oculares

Común

Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular

Poco común

Diplopia

Trastornos del oído y del laberinto

Común

Vértigo

Poco común

Sordera, tinitus.

Trastornos cardiacos

Común

Taquicardia

Poco común

Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, paro cardiaco.

Trastornos vasculares

Común

Hipertensión, rubor, hematoma

Poco común

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis

Trastornos gastrointestinales

Muy común

Dolor abdominal, náuseas y vómitos.

Común

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca

Poco común

Pancreatitis, disfagia, edema facial

Trastornos hepatobiliares

Muy común

Elevación de enzimas hepáticas

Poco común

colecistitis y colelitiasis

Común

Bilirrubina elevada, esteatosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy común

Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)

Común

Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo purpura)

Dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, sudoración nocturna, cicatrices.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy común

Dolor musculoesquelético.

Común

Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatinina fosfoquinasa en sangre), rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico

Trastornos renales y urinarios

Común

Hematuria, insuficiencia

Poco común

Nocturia

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Poco común

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Disfunción eréctil

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy común

Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)

Común

Dolor en el pecho, Edema. Inflamación

Investigaciones

Común

Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Común

Alteraciones de la cicatrización

Interacciones:

Abatacept, tocilizumab: Puede producirse un aumento de la tasa de infección. La terapia concomitante no es recomendada. Si ocurre la coadministración, vigilar de cerca los signos de infección.

Anakinra: No utilizar en combinación; Mayor riesgo de infecciones graves y neutropenia.
Vacunas vivas: No administrar simultáneamente.

Metotrexato: Reduce el aclaramiento aparente de (adalimumab); Sin embargo, el ajuste en la dosis de cualquiera de los fármacos no parecen necesarios.

Rituximab: Se ha observado una tasa más alta de infección grave en pacientes con AR tratados con Rituximab y recibir posteriormente un bloqueador de TNF (por ejemplo, adalimumab).

Hay insuficiente información para proporcionar recomendaciones para el uso concurrente de Adalimumab y otros productos biológicos.

Vía de administración:

Reumab (adalimumab) se administra por inyección subcutánea.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Dosificación y Grupo etario:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Reumab. En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Reumab a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de Reumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Reumab. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Reumab a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Reumab para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Reumab. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Reumab a 40 mg cada semana. Los datos

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Reumab se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas. El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Reumab. Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Reumab puede volver a ser introducido. En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveitis

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Reumab puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con Reumab en monoterapia. Pediatría: Artritis Idiopática Juvenil, Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad. La dosis recomendada de Reumab para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, con edades entre 2 a 12 años es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





dosis única máxima de 20 mg de Adalimumab (para pacientes de 2 a < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de Adalimumab (para pacientes de 4 a 12 años de edad) administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica en pacientes de 2 a 12 años, ver la Información para Prescribir de Reumab 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad

Para los pacientes a partir de los 13 años de edad, se administra una dosis de 40 mg cada dos semanas sin importar el área de superficie corporal. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de Reumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de Reumab para pacientes con artritis relacionada con entesitis de 6 años de edad y mayores es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta una dosis única máxima de 40 mg de Adalimumab, administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Reumab 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico. Reumab no ha sido estudiado en pacientes menores de 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

Pacientes con peso corporal < 40 kg: La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento así:

- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa.
- 10 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa.

Pacientes con peso corporal ≥ 40 kg:

La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento:

- 40 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa. Algunos pacientes se pueden beneficiar al aumentar la frecuencia a una dosis por semana si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada durante la dosificación de mantenimiento. Reumab no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn Psoriasis en Placa Pediátrica La dosis recomendada de Reumab es de 0,8 mg por kg de peso corporal (hasta un máximo de 40 mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente para las dos primeras dosis y cada dos semanas de allí en adelante. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con Reumab, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento. No hay uso relevante de Reumab en niños menores de 4 años en esta indicación. El volumen de inyección se debe basar en el peso corporal del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Reumab 40 mg/0.8 mL solución para inyección para uso pediátrico.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008022 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.2.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20201158023
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20201158023

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que no se resolvieron las inquietudes respecto a calidad. La carencia de esta información no permite establecer un balance beneficio-riesgo favorable sobre el producto de la referencia.

3.2.3 FORMOSSEO

Expediente : 20190675
Radicado : 20201190514 / 20211179529

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 06/09/2021

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 0.25 mg de Teriparatida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Teriparatida está indicado en adultos.

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y advertencias:

Calcio sérico y urinario

En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que, si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de teriparatida. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio. Teriparatida puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalcemia no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

Urolitiasis

Teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con teriparatida se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse.

Duración del tratamiento

Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Embarazo – Lactancia:

Acta No. 07 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Embarazo

El uso de teriparatida está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con teriparatida fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8% de los pacientes tratados con teriparatida y el 84,5% de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes: Anemia</i>
Trastornos del sistema inmunológico <i>Raras: Anafilaxia</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Frecuentes: Hipercolesterolemia</i> <i>Poco frecuentes: Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/L, hiperuricemia</i> <i>Raras: Hipercalcemia superior a 3,25mmol/L</i>
Trastornos psiquiátricos <i>Frecuentes: Depresión</i>
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes: Mareo, cefalea, ciática, síncope</i>
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes: Vértigo</i>
Trastornos cardíacos <i>Frecuentes: Palpitaciones</i> <i>Poco frecuentes: Taquicardia</i>
Trastornos vasculares <i>Frecuentes: Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes: Disnea</i> <i>Poco frecuentes: Enfisema</i>
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes: Náuseas, vómito, hernia de hiato, Reflujo gastroesofágico</i> <i>Poco frecuentes: Hemorroides</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes: Aumento de la sudoración</i>

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo <i>Muy frecuentes: Dolor en las extremidades</i> <i>Frecuentes: Calambres musculares</i> <i>Poco frecuentes: Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*</i>
Trastornos renales y urinarios <i>Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis</i> <i>Raras: Fallo/insuficiencia renal</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Frecuentes: Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección</i> <i>Poco frecuentes: Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección</i> <i>Raras: Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema orofacial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)</i>
Exploraciones complementarias <i>Poco frecuentes: Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina</i>
* Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia $\geq 1\%$ comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

Teriparatida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8% de los pacientes tratados con teriparatida tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7% para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

En un ensayo clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida en un 2,8% de las mujeres que recibieron teriparatida. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



La salud
es de todos

Minsalud

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

Interacciones:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de teriparatida es de 20 microgramos administrados una vez al día. Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con teriparatida sea de 24 meses. El ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

Después de suspender el tratamiento con teriparatida los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Teriparatida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática. Por lo que teriparatida se debe usar con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas

No se ha establecido la seguridad y eficacia de teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. Teriparatida no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad.

Forma de administración

Teriparatida se debe administrar una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o abdomen. Los pacientes deben estar entrenados en el uso de una técnica de inyección adecuada. También hay disponible un manual del usuario, para formar a los pacientes en el uso correcto del inyector (dispositivo).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008269 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.2.4 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20201190514
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20201190514
- Instructivo de uso versión 1 allegado mediante radicado No. 20201190514

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada ml contiene 0.25 mg de Teriparatida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Teriparatida está indicado en adultos.

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y advertencias:

Calcio sérico y urinario

En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que, si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de teriparatida. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio. Teriparatida puede producir pequeños

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

Urolitiasis

Teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con teriparatida se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse.

Duración del tratamiento

Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Embarazo – Lactancia:

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

Embarazo

El uso de teriparatida está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con teriparatida fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8% de los pacientes tratados con teriparatida y el 84,5% de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes: Anemia</i>
Trastornos del sistema inmunológico <i>Raras: Anafilaxia</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Frecuentes: Hipercolesterolemia</i> <i>Poco frecuentes: Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/L, hiperuricemia</i> <i>Raras: Hipercalcemia superior a 3,25mmol/L</i>
Trastornos psiquiátricos <i>Frecuentes: Depresión</i>
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes: Mareo, cefalea, ciática, síncope</i>
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes: Vértigo</i>
Trastornos cardíacos <i>Frecuentes: Palpitaciones</i> <i>Poco frecuentes: Taquicardia</i>
Trastornos vasculares <i>Frecuentes: Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes: Disnea</i> <i>Poco frecuentes: Enfisema</i>
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes: Náuseas, vómito, hernia de hiato, Reflujo gastroesofágico</i> <i>Poco frecuentes: Hemorroides</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes: Aumento de la sudoración</i>

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo <i>Muy frecuentes: Dolor en las extremidades</i> <i>Frecuentes: Calambres musculares</i> <i>Poco frecuentes: Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*</i>
Trastornos renales y urinarios <i>Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis</i> <i>Raras: Fallo/insuficiencia renal</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Frecuentes: Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección</i> <i>Poco frecuentes: Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección</i> <i>Raras: Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)</i>
Exploraciones complementarias <i>Poco frecuentes: Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina</i>
* Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia $\geq 1\%$ comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

Teriparatida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8% de los pacientes tratados con teriparatida tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7% para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

En un ensayo clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida en un 2,8% de las mujeres que recibieron teriparatida. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



La salud
es de todos

Minsalud

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

Interacciones:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de teriparatida es de 20 microgramos administrados una vez al día.

Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con teriparatida sea de 24 meses. El ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

Después de suspender el tratamiento con teriparatida los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Teriparatida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática. Por lo que teriparatida se debe usar con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas

No se ha establecido la seguridad y eficacia de teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. Teriparatida no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad.

Forma de administración

Teriparatida se debe administrar una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o abdomen. Los pacientes deben estar entrenados en el uso de una técnica de inyección adecuada. También hay disponible un manual del usuario, para formar a los pacientes en el uso correcto del inyector (dispositivo).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 8.2.6.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1, la información para prescribir versión 1 y el instructivo de uso versión 1 allegados mediante radicado No. 20201190514.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto FORMOSSEO se considera que:

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

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

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

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.2.1. DARZALEX 120 MG/ML

Expediente : 20202939
Radicado : 20211097826 / 20211235743
Fecha : 08/11/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL de contiene 120 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones:

- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, , para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEX® SC puede causar reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) severas y/o graves, incluyendo reacciones anafilácticas. En estudios clínicos, aproximadamente el 10% (66/683) de los pacientes experimentaron una reacción relacionada a la infusión. La mayoría de las RRIs ocurrieron después de la primera inyección y fueron de Grado 1-2 (ver sección Reacciones adversas). Se observaron RRIs que ocurrieron con inyecciones posteriores en el 1% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta la aparición de las RRIs después de la administración de DARZALEX® SC fue 3.2 horas (rango 0.15-83 horas). La mayoría de las RRIs ocurrieron el día del tratamiento. Han ocurrido RRIs tardías en el 1% de los pacientes.

Los signos y síntomas de RRIs pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias así como pirexia, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Han ocurrido reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia.

Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Los pacientes deben ser monitoreados y asesorados con respecto a las RRIs, especialmente durante y después de la primera y segunda inyección. Si ocurre una reacción anafiláctica o reacciones que ponen en riesgo la vida (Grado 4), instituir cuidados de emergencia apropiados y discontinuar DARZALEX® SC de forma permanente.

Para reducir el riesgo de las RRIs retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de las inyecciones de DARZALEX® SC. Los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden requerir medicamentos adicionales después de la inyección para manejar las complicaciones respiratorias. Considerar recetar broncodilatadores de acción corta y prolongada y corticosteroides para inhalación para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver sección Dosificación y administración).

Neutropenia/Trombocitopenia

Daratumumab puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base (ver sección Reacciones adversas).

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX® SC para permitir la recuperación del recuento

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de células sanguíneas. En pacientes de bajo peso corporal que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC, se observaron tasas mayores de neutropenia; sin embargo, esto no se asoció con tasas mayores de infecciones graves. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 que se encuentra en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba indirecta de Coombs. La prueba indirecta de Coombs positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última administración de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC se debe tipificar y cribar a los pacientes. En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección Interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con daratumumab. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX® SC y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX® SC. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX® SC, suspender el tratamiento con DARZALEX® SC y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEX® SC en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Reacciones Adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso.

Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia con DARZALEX® SC (daratumumab subcutáneo)

Los datos de seguridad de la formulación subcutánea (SC) de DARZALEX® SC (1800 mg) se establecieron en 490 pacientes con mieloma múltiple (MM), incluyendo 260 pacientes de un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3012) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia y tres estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia (N = 31; MMY1004 y MMY1008) y MMY2040 en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 67), lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 65) o bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd, n = 67).

Monoterapia: mieloma múltiple en recaída/refractario

MMY3012, un estudio aleatorizado de fase 3 comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg) frente a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. La duración media del tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC fue 5.5 meses (rango: 0.03 a 19.35 meses) y 6.0 meses (rango: 0.03 a 16.69 meses) para daratumumab intravenoso. Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron infecciones del tracto respiratorio superior. La neumonía fue la única reacción adversa grave que ocurrió en $\geq 5\%$ de los pacientes (6% IV frente a 6% SC). La Tabla 5 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC o daratumumab intravenoso en el estudio MMY3012.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 5: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY3012

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	13	2	0	34	5	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	15	1	0	12	<1	0
Náuseas	9	0	0	12	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	14	<1	0	14	1	0
Fatiga	12	1	0	11	1	0
Escalofríos	6	<1	0	12	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	30	1	0	25	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	11	<1	0	7	0	0
Dolor de espalda	11	2	0	14	3	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	5	0	0	10	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^c	10	1	0	16	0	0
Disnea ^d	6	1	0	11	1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^e	6	4	0	10	7	0

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

^a Incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión

^b Sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, faringitis estreptocócica, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.

^c Tos, tos productiva

^d Disnea, disnea de esfuerzo.

^e Incremento de la presión arterial, hipertensión.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 6.

Tabla 6: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3012

	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	43	15	0	41	17	0
Trombocitopenia	45	12	4	47	8	7
Leucopenia	66	18	1	59	11	2
Neutropenia	56	17	3	47	8	3
Linfopenia	60	28	8	56	27	9

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terapias combinadas en mieloma múltiple

Tratamientos combinados: D-VMP, D-Rd, D-VRd

MMY2040 fue un estudio abierto de la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán, prednisona (D-VMP) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante, en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en pacientes con MM en recaída o refractario, y en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que son aptos para trasplante. La duración media del tratamiento fue la siguiente: 10.6 meses (0.36 a 13.17 meses) para D-VMP; 11.1 meses (0.49 a 13.57 meses) para D-Rd; 2.6 meses (0.46 a 3.91 meses) para D-VRd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, pirexia, fatiga, astenia, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, dolor de espalda, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, insomnio, tos y disnea. Las reacciones adversas graves reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (9% D-VMP; 12% D-Rd; 1% D-VRd); pirexia (6% D-VMP; 5% D-Rd; 6% D-VRd), influenza (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd) y diarrea (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd).

La Tabla 7 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC en el Estudio MMY2040.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 7: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY2040

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=67)		D-Rd (N=65)		D-VRd (N=67)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales						
Estreñimiento	37	0	26	2	39	0
Náuseas	36	0	12	0	18	1
Diarrea	33	3	45	5	24	1
Vómitos	21	0	11	0	12	1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	34	0	23	2	36	1
Astenia	24	3	29	3	15	0
Fatiga	13	0	25	2	28	4
Edema periférico ^a	13	1	18	3	19	0
Eritema en el lugar de la inyección	7	0	0	0	13	0
Escalofríos	4	0	5	0	12	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	39	0	43	3	13	0
Bronquitis ^c	16	0	14	2	3	0
Neumonía ^d	13	7	20	14	6	3
Infección del tracto urinario	9	1	11	0	1	1
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	15	1	6	0	3	0
Hipocalcemia	7	1	11	0	7	0
Hiperglicemia	1	1	12	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	21	3	14	0	10	0
Dolor de pecho musculoesquelético	12	0	6	0	3	0
Espasmos musculares	3	0	31	2	6	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	34	1	17	2	42	3
Mareo	10	0	9	0	9	0
Dolor de cabeza	9	0	6	0	10	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	22	3	17	5	18	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^e	24	0	14	0	7	0
Disnea ^f	4	0	22	3	16	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción	13	0	9	0	13	0
Prurito	12	0	3	0	6	1

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos vasculares						
Hipertensión	13	6	2	2	1	1

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab SC=daratumumab subcutáneo.

^a Edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^b Nasofaringitis, faringitis, infección por virus respiratorio sincitial, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral

^c Bronquitis, Bronquitis viral

^d Infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana

^e Tos, tos productiva

^f Disnea, disnea de esfuerzo

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 8.

Tabla 8: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY2040

	D-VMP (N=67)			D-Rd (N=65)			D-VRd (N=67)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	48	19	0	45	8	0	37	4	0
Trombocitopenia	93	28	13	86	8	2	75	10	4
Leucopenia	96	37	15	94	25	9	84	22	3
Neutropenia	88	33	16	89	37	15	67	27	4
Linfopenia	93	58	25	82	46	12	90	40	12

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab SC=Daratumumab subcutáneo.

Reacciones adversas identificadas en otros estudios clínicos

Sincope

Experiencia con terapias combinadas de daratumumab intravenoso

Se ha establecido la seguridad de daratumumab intravenoso (IV) (16 mg / kg) en 1910 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1772 pacientes de cinco estudios controlados con activo de fase 3 que recibieron daratumumab IV en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 283; MMY3003), bortezomib y dexametasona (D-Vd, n = 243; MMY3004), bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 346; MMY3007), o lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 364; MMY3008) o bortezomib, talidomida and dexametasona (D-VTd, n=536; MMY3006) y dos estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron daratumumab IV en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd, n = 103; MMY1001) o en combinación con lenalidomida y dexametasona (n = 35).

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas en la Tabla 9 reflejan la exposición a daratumumab IV durante una mediana de duración del tratamiento de la siguiente manera:

- MMY3008: 25.3 meses (rango: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 21.3 meses (rango: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3007: 14.7 meses (rango: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib, melfalán-prednisona (D-VMP); 12 meses (rango: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo VMP.
- MMY3003: 13.1 meses (rango: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 12.3 meses (rango: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3004: 6.5 meses (rango: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (D-Vd); 5.2 meses (rango: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd)

Además, las reacciones adversas descritas en la Tabla 9 reflejan la exposición a daratumumab IV hasta el día 100 después del trasplante en un estudio de fase 3 controlado con activo MMY3006 (ver sección Estudios clínicos). La mediana de la duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 meses (rango: 7.0 a 12.0 meses) para el grupo D-VTd y 8.7 meses (rango: 6.4 a 11.5 meses) para el grupo VTd.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, astenia, náuseas, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, vómitos, espasmos musculares, artralgia, dolor de espalda, escalofríos, pirexia, mareos, insomnio, tos, disnea, edema periférico, neuropatía sensorial periférica, bronquitis, neumonía e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor del 2% en los grupos de daratumumab IV fueron neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, edema pulmonar, influenza, pirexia, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos un 5% de mayor frecuencia en el grupo de daratumumab IV (16 mg/kg) observadas en al menos un estudio clínico aleatorizado.

Sistema de clasificación de órganos	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004	
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237
Reacciones adversas										
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	41	0	28	0	35	0	48	0	45	0
Infecciones e infestaciones										
Bronquitis ^b	29	21	15	8	20	13	14	13	12	6
Neumonía ^c	26	14	16	6	11	7	19	15	16	14
Infección del tracto respiratorio superior ^d	52	36	38	22	27	17	60	42	38	25

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infección del tracto urinario	18	10	8	3	3	4	5	4	5	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición										
Disminución del apetito	22	15	12	13	7	7	11	10	9	5
Hiperglicemia	14	8	6	4	1	2	9	7	9	8
Hipocalcemia	14	9	6	5	1	2	6	4	4	5
Trastornos del sistema nervioso										
Dolor de cabeza	19	11	7	4	8	8	13	7	10	6
Parestesia	16	8	5	5	22	20	5	4	5	6
Neuropatía sensorial periférica	24	15	28	34	59	63	8	7	47	38
Trastornos vasculares										
Hipertensión ^e	13	7	10	3	10	5	8	2	9	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos										
Tos ^f	30	18	16	8	17	9	30	15	27	14
Disnea ^g	32	20	13	5	19	16	21	12	21	11
Edema pulmonar ^h	1	0	2	<1	0	<1	2	1	0	1
Trastornos gastrointestinales										
Estreñimiento	41	36	18	18	51	49	29	25	20	16
Diarrea	57	46	24	25	19	17	43	25	32	22
Náuseas	32	23	21	21	30	24	24	14	14	11
Vómitos	17	12	17	16	16	10	17	5	11	4
Trastornos musculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo										
Dolor de espalda	34	26	14	12	11	10	18	17	14	10
Espasmos musculares	29	22	2	3	5	7	26	19	8	2
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración										
Astenia	32	25	12	12	32	29	16	13	9	16
Resfrió	13	2	8	2	9	4	6	3	5	1
Fatiga	40	28	14	14	13	16	35	28	21	24
Edema periférico ⁱ	41	33	21	14	32	29	18	16	22	13
Pirexia	23	18	23	21	26	21	20	11	16	11

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd= Bortezomib-dexametasona

^a Incluye términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la infusión.

^b Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis bacteriana, bronquitis crónica, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, bronquitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis

^c Neumonía atípica, bronconeumonía, aspergilosis broncopulmonar, neumonía intersticial idiopática, neumonía lobar, infección pulmonar, infección por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía hemofílica, neumonía influenzal, neumonía por klebsiella, neumonía por legionella, neumonía viral por parainfluenza, neumonía neumocócica, neumonía pseudomónica, neumonía respiratoria sincitial viral, neumonía estafilocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, micosis pulmonar, sepsis pulmonar.

^d Sinusitis aguda, amigdalitis aguda, rinitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, laringitis viral, infección por Metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis estreptocócica, moniliasis respiratoria, infección por el virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, faringitis estafilocócica, amigdalitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Incremento de la presión arterial, hipertensión.

^f Tos alérgica, tos, tos productiva.

^g Disnea, disnea de esfuerzo.

^h Congestión pulmonar, edema pulmonar.

ⁱ Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Acta No. 07 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Las reacciones adversas descritas reflejan la exposición a daratumumab IV, pomalidomida y dexametasona (D-Pd) durante una mediana de tratamiento de 6 meses (rango: 0.03 a 16.9 meses) en el estudio MMY1001. Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) fueron reacciones relacionadas a la infusión, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, edema periférico, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, dolor de cabeza, tos y disnea. Las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante los estudios del tratamiento combinado de daratumumab IV se describen en la Tabla 10.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (cualquier grado) en los estudios de daratumumab IV

	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004		MMY1001
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237	D-Pd N=103
Anemia	47	57	47	50	36	35	52	57	48	56	57
Trombocitopenia	67	58	88	88	81	58	73	67	90	85	75
Neutropenia	91	77	86	87	63	41	92	87	58	40	95
Linfopenia	84	75	85	83	95	91	95	87	89	81	94
Leucopenia	90	82	94	94	82	57	92	81	72	48	96

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd=Bortezomib-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona.

Reacciones relacionadas a la infusión

En los estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 9.1% con la primera inyección de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg, semana 1), 0.4% con la inyección de la semana 2 y 1.0% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRI de grado 3 en el 1.4% de los pacientes. Ningún paciente tuvo RRI de Grado 4.

Los signos y síntomas de las RRI pueden incluir síntomas respiratorios, como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias así como pirexia, dolor de pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Ocurrieron reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia.

Reacciones en el lugar de la inyección (ISRs, por sus siglas en inglés)

En estudios clínicos (N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 8.9%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. Las ISRs más comunes ($\geq 1\%$) fueron eritema, dolor, moretones, erupción, hemorragia prurito.

Infecciones

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con mieloma múltiple que recibieron monoterapia con daratumumab, la incidencia de las infecciones fue similar entre la formulación SC de DARZALEX® SC(52.9%) frente a los grupos de daratumumab IV (50.0%). las infecciones de Grado 3 o 4 también ocurrieron con frecuencias similares entre la formulación SC de DARZALEX® SC (11.7%) y daratumumab IV (14.3%). La mayoría de las infecciones fueron manejables y rara vez llevaron a la discontinuación del tratamiento. La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más frecuente reportada en los estudios.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada de daratumumab IV, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes en recaída/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 27%, Rd: 23%, D-Pd: 28%; D-Kda: 36%, Kda: 27%; D-Kdb: 21%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m2 se administró dos veces a la semana

b donde carfilzomib 20/70 mg/m2 se administró una vez a la semana

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; D-Rd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En estudios con controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada con daratumumab intravenoso, las infecciones fatales (Grado 5) se reportaron como sigue:

Estudios de pacientes en recaída/refractarios: D-Vd: 1%, Vd: 2%; D-Rd: 2%, Rd: 1%; D-Pd: 2%; D-Kda: 5%, Kda: 3%; D-Kdb: 0%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m2 se administró dos veces a la semana

b donde carfilzomib 20/70 mg/m2 se administró una vez a la semana

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; D-Rd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 11.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 11: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%), reactivación del virus de la hepatitis B (<1%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)

^a Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

^b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa

Otras poblaciones especiales

Ancianos

De los 3400 pacientes que recibieron daratumumab (n=683 SC; n=2 717 IV) a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a menos de 75 años y el 16% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basada en la edad. La incidencia de reacciones adversas severas fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas y Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractarios (n=1827), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=777), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue neumonía.

Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a lo descrito anteriormente, las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 12. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente mayor o igual que 1/10

Frecuente mayor o igual que 1/100 a <1/10

Poco frecuente mayor o igual que 1/1 000 a <1/100

Raro mayor o igual que 1/10 000 a <1/1 000

Muy raro <1/10 000, incluyendo reportes aislados

Desconocido la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

En la Tabla 12, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 12: Reacciones adversas posteriores a la comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacción anafiláctica	Raro

Interacciones:

Interacciones fármaco – fármaco

No se han realizado estudios formales de interacción fármaco-fármaco.

Como un anticuerpo monoclonal IgG1 κ , es poco probable que la excreción renal y el metabolismo mediado por enzimas hepáticas de daratumumab intacto representen las principales rutas de eliminación. Como tal, no se espera que las variaciones en las enzimas metabolizadoras de fármacos afecten la eliminación de daratumumab. Debido a la alta afinidad a un epítipo único en CD38, no se prevé que daratumumab altere las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Las evaluaciones de la farmacocinética clínica de las formulaciones IV o SC de daratumumab y lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, melfalán, prednisona, carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX® SC sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotritol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

DARZALEX® SC es solo para administración subcutánea. DARZALEX® SC tiene diferentes dosis e instrucciones de administración que daratumumab intravenoso. No administrar por vía intravenosa.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la inyección (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Para los pacientes que actualmente reciben una formulación intravenosa de daratumumab, la formulación subcutánea de DARZALEX™ puede usarse como una alternativa a la formulación de daratumumab intravenoso comenzando con la siguiente dosis programada.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada para mieloma múltiple

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo: lenalidomida,) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, según el siguiente esquema de dosificación:

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX® SC, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 3 es para la terapia combinada con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrados por vía subcutánea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

**Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd); régimen de dosificación cíclicos de 4 semanas)**

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semana 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
	Semana 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para recibir quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.		
Consolidación	Semana 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Consolidación		

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX® SC, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX® SC con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con, DARZALEX® SC ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX® SC, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX® SC. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX® SC, consultar la información para prescribir del fabricante.

DARZALEX® SC y manejo de las reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos, no se requirió modificación de la velocidad o la dosis de DARZALEX® SC para manejar las reacciones relacionadas con la infusión.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la inyección

Los medicamentos previos a la inyección (oral o intravenoso) deben ser administrados para reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada inyección subcutánea de DARZALEX® SC de la siguiente manera:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente. Después de la segunda inyección, puede reducirse la dosis del corticosteroide a metilprednisolona 60 mg.

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada inyección de DARZALEX® SC. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de administración de DARZALEX® SC (ver sección Estudios clínicos).

No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de administración de DARZALEX® SC cuando los pacientes hayan recibido dexametasona (o equivalente) como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina o equivalente).

Medicamentos posteriores a la inyección

Administrar el medicamento después de la inyección para reducir el RRIs retardadas, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días siguientes de todas las inyecciones de DARZALEX® SC (iniciando el día después de la inyección).

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la inyección de DARZALEX® SC.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la inyección de DARZALEX® SC, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales después de la inyección (ver sección Estudios clínicos).

Si el paciente no experimenta RRI's importantes después de las primeras tres inyecciones, se pueden discontinuar los corticosteroides posteriores a la inyección (excluyendo cualquier régimen base de corticosteroides).

Adicionalmente, para los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la inyección incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro inyecciones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la inyección pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX® SC no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





son metabolizadas a través de las vías hepáticas. No es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021013900 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 numeral 3.3.2.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 26 de octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211097826
- Información para prescribir versión 26 de octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211097826

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2021, numeral 3.3.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL de contiene 120 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones:

- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEX® SC puede causar reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) severas y/o graves, incluyendo reacciones anafilácticas. En estudios clínicos, aproximadamente el 10% (66/683) de los pacientes experimentaron una reacción relacionada a la infusión. La mayoría de las RRIs ocurrieron después de la primera inyección y fueron de Grado 1-2 (ver sección Reacciones adversas). Se observaron RRIs que ocurrieron con inyecciones posteriores en el 1% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta la aparición de las RRIs después de la administración de DARZALEX® SC fue 3.2 horas (rango 0.15-83 horas). La mayoría de las RRIs ocurrieron el día del tratamiento. Han ocurrido RRIs tardías en el 1% de los pacientes.

Los signos y síntomas de RRIs pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias, así como pirexia, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Han ocurrido reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia.

Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Los pacientes deben ser monitoreados y asesorados con respecto a las RRIs, especialmente durante y después de la primera y segunda inyección. Si ocurre una reacción anafiláctica o reacciones que ponen en riesgo la vida (Grado 4), instituir cuidados de emergencia apropiados y discontinuar DARZALEX® SC de forma permanente.

Para reducir el riesgo de las RRIs retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de las inyecciones de DARZALEX® SC. Los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden requerir medicamentos adicionales después de la inyección para manejar las complicaciones respiratorias. Considerar recetar broncodilatadores de acción corta y prolongada y corticosteroides para inhalación para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver sección Dosificación y administración).

Neutropenia/Trombocitopenia

Daratumumab puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base (ver sección Reacciones adversas).

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX® SC para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. En pacientes de bajo peso corporal que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC, se observaron tasas mayores de neutropenia; sin embargo, esto no se asoció con tasas mayores de infecciones graves. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEXTM. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 que se encuentra en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba indirecta de Coombs. La prueba indirecta de Coombs positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última administración de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC se debe tipificar y cribar a los pacientes.

En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección Interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con daratumumab. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX® SC y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX® SC. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX® SC, suspender el tratamiento con DARZALEX® SC y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del tratamiento con DARZALEX® SC en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Reacciones Adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso.

Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia con DARZALEX® SC (daratumumab subcutáneo)

Los datos de seguridad de la formulación subcutánea (SC) de DARZALEX® SC (1800 mg) se establecieron en 490 pacientes con mieloma múltiple (MM), incluyendo 260 pacientes de un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3012) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia y tres estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia (N = 31; MMY1004 y MMY1008) y MMY2040 en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 67), lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 65) o bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd, n = 67).

Monoterapia: mieloma múltiple en recaída/refractario

MMY3012, un estudio aleatorizado de fase 3 comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg) frente a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. La duración media del tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC fue 5.5 meses (rango: 0.03 a 19.35 meses) y 6.0 meses (rango: 0.03 a 16.69 meses) para daratumumab intravenoso. Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron infecciones del tracto respiratorio superior. La neumonía fue la única reacción adversa grave que ocurrió en $\geq 5\%$ de los pacientes (6% IV frente a 6% SC).

La Tabla 5 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC o daratumumab intravenoso en el estudio MMY3012.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 5: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY3012

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	13	2	0	34	5	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	15	1	0	12	<1	0
Náuseas	9	0	0	12	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	14	<1	0	14	1	0
Fatiga	12	1	0	11	1	0
Escalofríos	6	<1	0	12	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	30	1	0	25	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	11	<1	0	7	0	0
Dolor de espalda	11	2	0	14	3	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	5	0	0	10	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^c	10	1	0	16	0	0
Disnea ^d	6	1	0	11	1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^e	6	4	0	10	7	0

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

^a Incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión

^b Sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, faringitis estreptocócica, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.

^c Tos, tos productiva

^d Disnea, disnea de esfuerzo.

^e Incremento de la presión arterial, hipertensión.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 6.

Tabla 6: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3012

	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	43	15	0	41	17	0
Trombocitopenia	45	12	4	47	8	7
Leucopenia	66	18	1	59	11	2
Neutropenia	56	17	3	47	8	3
Linfopenia	60	28	8	56	27	9

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Terapias combinadas en mieloma múltiple

Tratamientos combinados: D-VMP, D-Rd, D-VRd

MMY2040 fue un estudio abierto de la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán, prednisona (D-VMP) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante, en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en pacientes con MM en recaída o refractario, y en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que son aptos para trasplante. La duración media del tratamiento fue la siguiente: 10.6 meses (0.36 a 13.17 meses) para D-VMP; 11.1 meses (0.49 a 13.57 meses) para D-Rd; 2.6 meses (0.46 a 3.91 meses) para D-VRd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, pirexia, fatiga, astenia, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, dolor de espalda, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, insomnio, tos y disnea. Las reacciones adversas graves reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (9% D-VMP; 12% D-Rd; 1% D-VRd); pirexia (6% D-VMP; 5% D-Rd; 6% D-VRd), influenza (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd) y diarrea (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd).

La Tabla 7 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC en el Estudio MMY2040.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 7: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY2040

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=67)		D-Rd (N=65)		D-VRd (N=67)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales						
Estreñimiento	37	0	26	2	39	0
Náuseas	36	0	12	0	18	1
Diarrea	33	3	45	5	24	1
Vómitos	21	0	11	0	12	1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	34	0	23	2	36	1
Astenia	24	3	29	3	15	0
Fatiga	13	0	25	2	28	4
Edema periférico ^a	13	1	18	3	19	0
Eritema en el lugar de la inyección	7	0	0	0	13	0
Escalofríos	4	0	5	0	12	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	39	0	43	3	13	0
Bronquitis ^c	16	0	14	2	3	0
Neumonía ^d	13	7	20	14	6	3
Infección del tracto urinario	9	1	11	0	1	1
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	15	1	6	0	3	0
Hipocalcemia	7	1	11	0	7	0
Hiperglicemia	1	1	12	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	21	3	14	0	10	0
Dolor de pecho musculoesquelético	12	0	6	0	3	0
Espasmos musculares	3	0	31	2	6	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	34	1	17	2	42	3
Mareo	10	0	9	0	9	0
Dolor de cabeza	9	0	6	0	10	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	22	3	17	5	18	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^e	24	0	14	0	7	0
Disnea ^f	4	0	22	3	16	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción	13	0	9	0	13	0
Prurito	12	0	3	0	6	1

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos vasculares						
Hipertensión	13	6	2	2	1	1

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab SC=daratumumab subcutáneo.

^a Edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^b Nasofaringitis, faringitis, infección por virus respiratorio sincitial, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral

^c Bronquitis, Bronquitis viral

^d Infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana

^e Tos, tos productiva

^f Disnea, disnea de esfuerzo

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 8.

Tabla 8: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY2040

	D-VMP (N=67)			D-Rd (N=65)			D-VRd (N=67)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	48	19	0	45	8	0	37	4	0
Trombocitopenia	93	28	13	86	8	2	75	10	4
Leucopenia	96	37	15	94	25	9	84	22	3
Neutropenia	88	33	16	89	37	15	67	27	4
Linfopenia	93	58	25	82	46	12	90	40	12

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab SC=Daratumumab subcutáneo.

Reacciones adversas identificadas en otros estudios clínicos

Sincope

Experiencia con terapias combinadas de daratumumab intravenoso

Se ha establecido la seguridad de daratumumab intravenoso (IV) (16 mg / kg) en 1910 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1772 pacientes de cinco estudios controlados con activo de fase 3 que recibieron daratumumab IV en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 283; MMY3003), bortezomib y dexametasona (D-Vd, n = 243; MMY3004), bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 346; MMY3007), o lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 364; MMY3008) o bortezomib, talidomida and dexametasona (D-VTd, n=536; MMY3006) y dos estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron daratumumab IV en combinación con



pomalidomida y dexametasona (D-Pd, n = 103; MMY1001) o en combinación con lenalidomida y dexametasona (n = 35).

Las reacciones adversas en la Tabla 9 reflejan la exposición a daratumumab IV durante una mediana de duración del tratamiento de la siguiente manera:

- MMY3008: 25.3 meses (rango: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 21.3 meses (rango: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3007: 14.7 meses (rango: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib, melfalán-prednisona (D-VMP); 12 meses (rango: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo VMP.
- MMY3003: 13.1 meses (rango: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 12.3 meses (rango: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3004: 6.5 meses (rango: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (D-Vd); 5.2 meses (rango: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd)

Además, las reacciones adversas descritas en la Tabla 9 reflejan la exposición a daratumumab IV hasta el día 100 después del trasplante en un estudio de fase 3 controlado con activo MMY3006 (ver sección Estudios clínicos). La mediana de la duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 meses (rango: 7.0 a 12.0 meses) para el grupo D-VTd y 8.7 meses (rango: 6.4 a 11.5 meses) para el grupo VTd.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, astenia, náuseas, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, vómitos, espasmos musculares, artralgia, dolor de espalda, escalofríos, pirexia, mareos, insomnio, tos, disnea, edema periférico, neuropatía sensorial periférica, bronquitis, neumonía e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor del 2% en los grupos de daratumumab IV fueron neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, edema pulmonar, influenza, pirexia, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.



La salud
es de todos

Minsalud

Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos un 5% de mayor frecuencia en el grupo de daratumumab IV (16 mg/kg) observadas en al menos un estudio clínico aleatorizado.

Sistema de clasificación de órganos	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004	
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237
Reacciones adversas										
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	41	0	28	0	35	0	48	0	45	0
Infecciones e infestaciones										
Bronquitis ^b	29	21	15	8	20	13	14	13	12	6
Neumonía ^c	26	14	16	6	11	7	19	15	16	14
Infección del tracto respiratorio superior ^d	52	36	38	22	27	17	60	42	38	25

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Infección del tracto urinario	18	10	8	3	3	4	5	4	5	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición										
Disminución del apetito	22	15	12	13	7	7	11	10	9	5
Hiperglicemia	14	8	6	4	1	2	9	7	9	8
Hipocalcemia	14	9	6	5	1	2	6	4	4	5
Trastornos del sistema nervioso										
Dolor de cabeza	19	11	7	4	8	8	13	7	10	6
Parestesia	16	8	5	5	22	20	5	4	5	6
Neuropatía sensorial periférica	24	15	28	34	59	63	8	7	47	38
Trastornos vasculares										
Hipertensión ^e	13	7	10	3	10	5	8	2	9	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos										
Tos ^f	30	18	16	8	17	9	30	15	27	14
Disnea ^g	32	20	13	5	19	16	21	12	21	11
Edema pulmonar ^h	1	0	2	<1	0	<1	2	1	0	1
Trastornos gastrointestinales										
Estreñimiento	41	36	18	18	51	49	29	25	20	16
Diarrea	57	46	24	25	19	17	43	25	32	22
Náuseas	32	23	21	21	30	24	24	14	14	11
Vómitos	17	12	17	16	16	10	17	5	11	4
Trastornos musculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo										
Dolor de espalda	34	26	14	12	11	10	18	17	14	10
Espasmos musculares	29	22	2	3	5	7	26	19	8	2
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración										
Astenia	32	25	12	12	32	29	16	13	9	16
Resfrió	13	2	8	2	9	4	6	3	5	1
Fatiga	40	28	14	14	13	16	35	28	21	24
Edema periférico ⁱ	41	33	21	14	32	29	18	16	22	13
Pirexia	23	18	23	21	26	21	20	11	16	11

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd= Bortezomib-dexametasona

^a Incluye términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la infusión.

^b Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis bacteriana, bronquitis crónica, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, bronquitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis

^c Neumonía atípica, bronconeumonía, aspergilosis broncopulmonar, neumonía intersticial idiopática, neumonía lobar, infección pulmonar, infección por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía hemofílica, neumonía influenzal, neumonía por klebsiella, neumonía por legionella, neumonía viral por parainfluenza, neumonía neumocócica, neumonía pseudomónica, neumonía respiratoria sincitial viral, neumonía estafilocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, micosis pulmonar, sepsis pulmonar.

^d Sinusitis aguda, amigdalitis aguda, rinitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, laringitis viral, infección por Metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis estreptocócica, moniliasis respiratoria, infección por el virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, faringitis estafilocócica, amigdalitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Incremento de la presión arterial, hipertensión.

^f Tos alérgica, tos, tos productiva.

^g Disnea, disnea de esfuerzo.

^h Congestión pulmonar, edema pulmonar.

ⁱ Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Acta No. 07 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Las reacciones adversas descritas reflejan la exposición a daratumumab IV, pomalidomida y dexametasona (D-Pd) durante una mediana de tratamiento de 6 meses (rango: 0.03 a 16.9 meses) en el estudio MMY1001. Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) fueron reacciones relacionadas a la infusión, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, edema periférico, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, dolor de cabeza, tos y disnea. Las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante los estudios del tratamiento combinado de daratumumab IV se describen en la Tabla 10.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (cualquier grado) en los estudios de daratumumab IV

	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004		MMY1001
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237	D-Pd N=103
Anemia	47	57	47	50	36	35	52	57	48	56	57
Trombocitopenia	67	58	88	88	81	58	73	67	90	85	75
Neutropenia	91	77	86	87	63	41	92	87	58	40	95
Linfopenia	84	75	85	83	95	91	95	87	89	81	94
Leucopenia	90	82	94	94	82	57	92	81	72	48	96

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd=Bortezomib-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona.

Reacciones relacionadas a la infusión

En los estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 9.1% con la primera inyección de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg, semana 1), 0.4% con la inyección de la semana 2 y 1.0% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRI de grado 3 en el 1.4% de los pacientes. Ningún paciente tuvo RRI de Grado 4.

Los signos y síntomas de las RRI pueden incluir síntomas respiratorios, como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias, así como pirexia, dolor de pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Ocurrieron reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia.

Reacciones en el lugar de la inyección (ISRs, por sus siglas en inglés)

En estudios clínicos (N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 8.9%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. Las ISRs más comunes (≥1%) fueron eritema, dolor, moretones, erupción, hemorragia prurito.

Infecciones

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con mieloma múltiple que recibieron monoterapia con daratumumab, la incidencia de las infecciones fue similar entre la formulación SC de DARZALEX® SC (52.9%) frente a los grupos de daratumumab IV (50.0%). Las infecciones de Grado 3 o 4 también ocurrieron con frecuencias similares entre la formulación SC de DARZALEX® SC (11.7%) y daratumumab IV (14.3%). La mayoría de las infecciones fueron manejables y rara vez llevaron a la discontinuación del tratamiento. La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más frecuente reportada en los estudios.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada de daratumumab IV, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes en recaída/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 27%, Rd: 23%, D-Pd: 28%; D-Kda: 36%, Kda: 27%; D-Kdb: 21%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m² se administró dos veces a la semana

b donde carfilzomib 20/70 mg/m² se administró una vez a la semana

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; D-Rd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En estudios con controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada con daratumumab intravenoso, las infecciones fatales (Grado 5) se reportaron como sigue:

Estudios de pacientes en recaída/refractarios: D-Vd: 1%, Vd: 2%; D-Rd: 2%, Rd: 1%; D-Pd: 2%; D-Kda: 5%, Kda: 3%; D-Kdb: 0%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m² se administró dos veces a la semana

b donde carfilzomib 20/70 mg/m² se administró una vez a la semana

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; D-Rd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 11.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 11: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%), reactivación del virus de la hepatitis B (<1%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)

^a Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

^b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa

Otras poblaciones especiales

Ancianos

De los 3400 pacientes que recibieron daratumumab (n=683 SC; n=2 717 IV) a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a menos de 75 años y el 16% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basada en la edad. La incidencia de reacciones adversas severas fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas y Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractarios (n=1827), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=777), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue neumonía.

Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a lo descrito anteriormente, las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 12. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente mayor o igual que 1/10

Frecuente mayor o igual que 1/100 a <1/10

Poco frecuente mayor o igual que 1/1 000 a <1/100

Raro mayor o igual que 1/10 000 a <1/1 000

Muy raro <1/10 000, incluyendo reportes aislados

Desconocido la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



En la Tabla 12, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

Tabla 12: Reacciones adversas posteriores a la comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacción anafiláctica	Raro

Interacciones:

Interacciones fármaco – fármaco

No se han realizado estudios formales de interacción fármaco-fármaco.

Como un anticuerpo monoclonal IgG1κ, es poco probable que la excreción renal y el metabolismo mediado por enzimas hepáticas de daratumumab intacto representen las principales rutas de eliminación. Como tal, no se espera que las variaciones en las enzimas metabolizadoras de fármacos afecten la eliminación de daratumumab. Debido a la alta afinidad a un epítipo único en CD38, no se prevé que daratumumab altere las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Las evaluaciones de la farmacocinética clínica de las formulaciones IV o SC de daratumumab y lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, melfalán, prednisona, carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX® SC sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotritol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

DARZALEX® SC es solo para administración subcutánea. DARZALEX® SC tiene diferentes dosis e instrucciones de administración que daratumumab intravenoso. No administrar por vía intravenosa.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la inyección (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Para los pacientes que actualmente reciben una formulación intravenosa de daratumumab, la formulación subcutánea de DARZALEXTM puede usarse como una alternativa a la formulación de daratumumab intravenoso comenzando con la siguiente dosis programada.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada para mieloma múltiple

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo: lenalidomida,) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, según el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP); régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX® SC, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 3 es para la terapia combinada con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.



La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrados por vía subcutánea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; régimen de dosificación cíclicos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semana 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
	Semana 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para recibir quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.		
Consolidation Consolidación	Semana 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX® SC, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX® SC con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con, DARZALEX® SC ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX® SC, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.



Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX® SC. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX® SC, consultar la información para prescribir del fabricante.

DARZALEX® SC y manejo de las reacciones relacionadas con la infusión:
En los estudios clínicos, no se requirió modificación de la velocidad o la dosis de DARZALEX® SC para manejar las reacciones relacionadas con la infusión.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la inyección

Los medicamentos previos a la inyección (oral o intravenoso) deben ser administrados para reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada inyección subcutánea de DARZALEX® SC de la siguiente manera:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente. Después de la segunda inyección, puede reducirse la dosis del corticosteroide a metilprednisolona 60 mg.

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada inyección de DARZALEX® SC. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como premedicación en los días de administración de DARZALEX® SC (ver sección Estudios clínicos).

No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de administración de DARZALEX® SC cuando los pacientes hayan recibido dexametasona (o equivalente) como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina o equivalente).

Medicamentos posteriores a la inyección

Administrar el medicamento después de la inyección para reducir el RRIs retardadas, de la siguiente manera:

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días siguientes de todas las inyecciones de DARZALEX® SC (iniciando el día después de la inyección).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la inyección de DARZALEX® SC.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la inyección de DARZALEX® SC, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales después de la inyección (ver sección Estudios clínicos).

Si el paciente no experimenta RRI's importantes después de las primeras tres inyecciones, se pueden discontinuar los corticosteroides posteriores a la inyección (excluyendo cualquier régimen base de corticosteroides).

Adicionalmente, para los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la inyección incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro inyecciones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la inyección pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX® SC no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. No es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 26 de octubre de 2020 y la información para prescribir versión 26 de octubre de 2020 allegados mediante radicado No. 20211097826.

3.3.3. Nueva concentración

3.3.3.1. SKYRIZI® RISANKIZUMAB 150 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20213537
Radicado : 20211217329
Fecha : 15/10/2021
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 150 mg de Risankizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes de 16 años de edad en adelante.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

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

Infecciones

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

En pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios antes de prescribir SKYRIZI. Se debe indicar a los pacientes que consulten al médico si experimentan signos o síntomas de infección de importancia clínica. Si un paciente desarrolla una infección de este tipo o no responde a la terapia estándar para la infección, se debe monitorear de cerca y no se le debe administrar SKYRIZI hasta que la infección se resuelva.

Tuberculosis

En los estudios clínicos de psoriasis de fase III, de los 72 sujetos con tuberculosis (TB) latente que recibían tratamiento de forma simultánea con SKYRIZI y profilaxis apropiada para la TB durante los estudios, ninguno desarrolló TB activa durante el seguimiento medio de 61 semanas con risankizumab. En pacientes con TB latente, considere una terapia anti-TB antes de comenzar a administrar SKYRIZI. SKYRIZI no se debe administrar a pacientes con TB activa.

Vacunación

Antes de iniciar la terapia con SKYRIZI, se debe considerar aplicar todas las vacunas adecuadas de acuerdo con las directrices de vacunación actuales. SKYRIZI no se debe administrar con vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas o inactivadas.

Reacciones adversas:

Experiencia en Ensayos Clínicos

Psoriasis en placa

En total, 2234 sujetos recibieron tratamiento con SKYRIZI en estudios clínicos de desarrollo en psoriasis en placa, lo que representa 2167 años-sujeto de exposición. De estos, 1208 sujetos con psoriasis fueron expuestos a SKYRIZI durante al menos un año.

Los datos de estudios controlados con placebo y con tratamiento activo se agruparon para evaluar la seguridad de SKYRIZI hasta por 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo de SKYRIZI 150 mg. Se presentaron eventos adversos serios en 2.4 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI (9.9 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con 4.0 % de los sujetos del grupo de placebo (17.4 eventos por cada 100 años-sujeto), 5.0 % para el grupo de ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 años-sujeto) y 3.0 % para el grupo de adalimumab (14.7 eventos por cada 100 años-sujeto).

Los eventos adversos de SKYRIZI en los estudios clínicos (Tabla 1) se enumeran por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y se basan en la siguiente convención:

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10\,000$).

Tabla 1. Lista de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Categoría por órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores
	Frecuente	Dermatofitosis
	Poco frecuente	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos generales y afecciones en el sitio de inyección	Frecuente	Fatiga Reacciones en el sitio de inyección
a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida la viral), amigdalitis b Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, onicomicosis c Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal d Incluye: fatiga, astenia e Incluye: equimosis, eritema, hematoma, hemorragia, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón en el sitio de inyección		

La Tabla 1 resume las reacciones adversas que se presentaron a una tasa de mínimo 1 % y a una tasa más alta en el grupo de SKYRIZI que en el grupo de placebo durante el periodo controlado de 16 semanas de estudios clínicos combinados.

Tabla 1. Reacciones adversas que se presentan en ≥ 1 % de los sujetos con SKYRIZI hasta la semana 16

Reacciones adversas	SKYRIZI ^{1,2,4} N = 1306 n (%)	Placebo ^{1,2} N = 300 n (%)	Ustekinumab ^{1,3} N = 239 n (%)	Adalimumab ⁴ N = 304 n (%)
---------------------	---	--	--	---



Infecciones de las vías respiratorias superiores	170 (13.0)	29 (9.7)	28 (11.7)	42 (13.8)
Cefalea	46 (3.5)	6 (2.0)	9 (3.8)	20 (6.6)
Fatiga	33 (2.5)	3 (1.0)	7 (2.9)	8 (2.6)
Reacciones en el sitio de inyección	19 (1.5)	3 (1.0)	9 (3.8)	17 (5.6)
Dermatofitosis	15 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida la viral), amigdalitis b Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal, cefalea cervicogénica c Incluye: fatiga, astenia d Incluye: equimosis, eritema, extravasación, hematoma, hemorragia, infección, irritación, inflamación, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón, calor en el sitio de inyección e Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, dermatofitosis, onicomicosis 1 Incluye datos de los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 2 Incluye datos del estudio IMMANCE 3 Incluye datos del estudio 1311.2 de fase II 4 Incluye datos del estudio IMMVENT				

La foliculitis fue la reacción adversa que se presentó en <1 % pero en >0.1 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI y a una tasa más alta que en el grupo de placebo hasta la semana 16.

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En las primeras 16 semanas, se presentaron infecciones en el 22.1 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI (90.8 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con 14.7 % de los pacientes del grupo de placebo (56.5 eventos por cada 100 años-sujeto), 20.9 % de los sujetos en el grupo de ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 años-sujetos) y 24.3 % de los sujetos en el grupo de adalimumab (104.2 eventos por cada 100 años-sujeto). La mayoría de los casos fueron no serios y de severidad leve a moderada y no conllevaron la discontinuación de SKYRIZI.

A lo largo de todo el programa de psoriasis, incluida la exposición prolongada a SKYRIZI, la tasa de infecciones (75.5 eventos por cada 100 años-sujeto) fue similar a la que se observó durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Seguridad a largo plazo

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hasta la semana 52, la frecuencia de las reacciones adversas fue similar al perfil de seguridad observado durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Hasta la semana 52, las tasas ajustadas por la exposición de los eventos adversos serios por cada 100 años-sujeto fueron 9.4 para los sujetos que recibieron SKYRIZI y 10.9 para los que recibieron ustekinumab. En los sujetos expuestos a SKYRIZI durante máximo 77 semanas, no se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las primeras 16 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica tratados con SKYRIZI fue coherente con el perfil de seguridad observado en pacientes con psoriasis en placa.

Enfermedad de Crohn

El perfil de reacciones adversas al medicamento observado en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con SKYRIZI fue coherente con el observado en pacientes con psoriasis en placas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en los estudios clínicos de la enfermedad de Crohn con SKYRIZI.

La mayoría de las infecciones no fueron graves y tuvieron un grado de severidad de leve a moderado, y no provocaron la interrupción de SKYRIZI.

La tasa de infecciones en los datos agrupados de los estudios de inducción de 12 semanas fue de 83.3 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos tratados con 600 mg IV de SKYRIZI en comparación con 117.7 eventos por cada 100 años-sujeto en placebo. La tasa de infecciones graves fue de 3.4 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos tratados con 600 mg IV de SKYRIZI en comparación con 16.7 eventos por cada 100 años-sujeto con el placebo.

El índice de infecciones en el estudio de mantenimiento de 52 semanas fue de 57.7 eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos tratados con 360 mg SC de SKYRIZI después de la inducción con SKYRIZI, en comparación con 76.0 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos que recibieron placebo después de la inducción con SKYRIZI. El índice de infecciones graves fue de 6.0 eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos tratados con 360 mg SC de SKYRIZI después de la inducción con SKYRIZI en comparación con 5.0 eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos que recibieron placebo después de la inducción con SKYRIZI.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad con SKYRIZI. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de reacciones positivas al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse afectada por varios factores, entre ellos la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el cronograma de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra risankizumab frente a la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erradas.

Psoriasis en placa

En los sujetos tratados con la dosis clínica recomendada de SKYRIZI durante máximo 52 semanas en ensayos clínicos de psoriasis, se detectaron anticuerpos antimedicamento y anticuerpos neutralizantes derivados del tratamiento en el 24 % (263/1079) y el 14 % (150/1079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Artritis psoriásica

Para los sujetos tratados con SKYRIZI a la dosis clínica recomendada durante máximo 28 semanas en estudios clínicos de artritis psoriásica, se detectaron anticuerpos antimedicamento y anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento en el 12.1 % (79/652) y 0 % (0/652) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Enfermedad de Crohn

En el caso de los sujetos tratados con SKYRIZI en las dosis recomendadas de inducción IV y de mantenimiento SC durante un máximo de 64 semanas en estudios clínicos con CD, se detectaron anticuerpos contra el fármaco emergentes del tratamiento y anticuerpos neutralizantes en un 3.4 % (2/58) y un 0 % (0/58) de los sujetos evaluados, respectivamente.

En todas las indicaciones, los anticuerpos contra el risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron con cambios en la respuesta clínica o la seguridad.

Interacciones:

No se espera que SKYRIZI sea metabolizado por enzimas hepáticas o experimente eliminación renal. No se esperan interacciones farmacológicas entre SKYRIZI e inhibidores/inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de interacción farmacológica en sujetos con psoriasis en placa y análisis farmacocinéticos poblacionales en psoriasis en placa, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, risankizumab no causa ni se ve afectado por interacciones farmacológicas.

No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando risankizumab se administra de forma concomitante con sustratos del citocromo P450.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología recomendada

La dosis recomendada es de 600 mg administrados mediante infusión intravenosa (IV) en las semanas 0, 4 y 8, seguida de 360 mg administrados por inyección subcutánea (SC) en la semana 12 y cada 8 semanas a partir de entonces.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, adminístrela lo más pronto posible. Posteriormente, retome la dosificación a la hora normal programada.

Dosificación en Poblaciones Especiales

Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de SKYRIZI en pacientes con enfermedad de Crohn menores de 16 años.

Geriatría

No se requiere ajuste de la dosis

Insuficiencia Renal o Hepática

No se llevaron a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática o renal sobre la farmacocinética de SKYRIZI. En general, no se espera que estas afecciones tengan algún efecto significativo sobre la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales y no se consideran necesarios los ajustes de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS 05181021; Octubre 2021 allegado mediante radicado No. 20211217329
- Información para prescribir versión CCDS 05181021; Octubre 2021 allegado mediante radicado No. 20211217329

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. LUMIGAN® RC

Expediente : 20009282
Radicado : 20211212605
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:
Cada ml tiene 0.1 mg de Bimatoprost

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: (Del Registro)

Reducción de la presión intraocular elevada (pio) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (hto) que no pueden ser controlados adecuadamente con la monoterapia tópica con bloqueador beta.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

advertencias y precauciones: aquellos pacientes que recibirán tratamiento en un solo ojo deben ser informados acerca del potencial crecimiento de las pestañas, el oscurecimiento de la piel alrededor del ojo y el aumento en la pigmentación del iris en el ojo tratado, y por lo tanto, acerca de las notorias diferencias entre los dos ojos (alguno de estos cambios pueden ser permanentes). Debe ser utilizado con precaución en pacientes con daño renal o hepático. Debe ser administrado en el embarazo únicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. Los análogos de prostaglandina, incluyendo bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis)

Nuevas advertencias y precauciones:
Advertencias y precauciones:

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Inflamación intraocular

Los análogos de prostaglandinas incluyendo bimatoprost se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo uveítis).

Edema macular

Se ha reportado edema macular, incluido edema macular cistoide, durante el tratamiento con la solución oftálmica de bimatoprost al 0.03% para la pio elevada. Lumigan® se deberá utilizar con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con una cápsula del lente posterior rota, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (por ejemplo cirugía intraocular, oclusiones de las venas retinales, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Pigmentación del iris

Se ha reportado aumento de la pigmentación del iris cuando se ha administrado la solución de bimatoprost. A los pacientes se les deberá informar del potencial de aumento de la pigmentación café del iris, la cual es probable que sea permanente. El cambio en la pigmentación se debe al aumento del contenido de melanina en los melanocitos y no al aumento del número de melanocitos. Se desconocen los efectos en el largo plazo del aumento de la pigmentación iridial. Los cambios en el color del iris observados con la administración oftálmica de bimatoprost podrían no hacerse evidentes por varios meses o años. El tratamiento no parece afectar ni los nevus ni las pecas del iris.

Pigmentación del tejido periorbital

Se ha reportado que la solución oftálmica de bimatoprost produce cambios en los tejidos pigmentados. Cuando lumigan® al 0.03% (multidosis) fue instilado directamente en el ojo (para el tratamiento de la pio elevada), los cambios pigmentarios reportados con mayor frecuencia fueron aumento de la pigmentación del tejido periorbital (párpado), de las pestañas y del iris (informes de los estudios 192024-008 y 192024-009). Se ha reportado que la pigmentación del tejido periorbital es reversible en algunos pacientes.

Crecimiento de vello fuera del área de tratamiento

Existe el potencial de que se presente crecimiento de vello en áreas donde la solución de lumigan® entre repetitivamente en contacto con la superficie de la piel. Por lo tanto, es importante aplicar lumigan® siguiendo las instrucciones y evitar que escurra sobre las mejillas u otras áreas de la piel.

Lesiones y contaminación

Se han recibido reportes de queratitis bacteriana asociada al uso de envases multidosis de productos oftálmicos tópicos. Estos envases han sido inadvertidamente contaminados por pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad ocular concurrente. Los pacientes con disrupción de la superficie epitelial ocular se encuentran en mayor riesgo de desarrollar queratitis bacteriana.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A los pacientes se les deberá dar instrucciones para evitar que la punta del envase dispensador entre en contacto con el ojo o con las estructuras que lo rodean para evitar lesiones oculares y contaminación de la solución (práctica médica estándar).

Uso de lentes de contacto

Lumigan® 0,03% contienen el preservante cloruro de benzalconio, el cual podría ser absorbido por los lentes de contacto blandos y ocasionar su decoloración. A los pacientes que utilicen lentes de contacto blandos (hidrofílicos) se les deberán dar instrucciones de retirarse los lentes de contacto antes de la administración de lumigan® (multidosis) y de esperar como mínimo 15 minutos después de la administración antes de volverse a colocar los lentes de contacto blandos (práctica médica estándar)..

Únicamente para las indicaciones de reducción de la pio

Posible crecimiento de las pestañas

Antes de iniciar el tratamiento a los pacientes se les deberá informar de la posibilidad de crecimiento de las pestañas, ya que este fenómeno se ha observado durante el tratamiento con análogos de las prostaglandinas, incluido lumigan® (informes de los estudios 192024-008, 192024-009, 192024-014 y mm-htl-001).

Condiciones inflamatorias u otros glaucomas

Lumigan® no ha sido estudiado en pacientes con condiciones oculares inflamatorias, neovasculares, inflamatorias, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito ni glaucoma de ángulo estrecho.

Uso con análogos de las prostaglandinas en estudios de lumigan® al 0.03% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se ha demostrado que la exposición más frecuente del ojo a más de una dosis de bimatoprost al día puede disminuir el efecto reductor de la pio (informes de los estudios 192024-008 y 192024-009). A los pacientes que utilicen lumigan® con otros análogos de las prostaglandinas se les deberá monitorear para determinar cambios en su presión intraocular.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS Versión 13.0 de junio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211212605

Nuevas indicaciones

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

LUMIGAN® RC está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (HTO) (como monoterapia o como terapia adyuvante a los bloqueadores beta).

Nuevas reacciones adversas

Estudios Clínicos - LUMIGAN® RC al 0.01% - Estudio 192024-031

En un estudio clínico de Fase 3 con una duración de 12 meses, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (Informe del Estudio 192024-031), aproximadamente el 38% (71/185) de los pacientes tratados con la solución de gotas oftálmicas de bimatoprost al 0.01% experimentaron efectos indeseables que se consideró estuvieron relacionados con el tratamiento. El evento adverso relacionado con el tratamiento reportado con mayor frecuencia fue hiperemia conjuntival (principalmente leve y considerada de naturaleza no inflamatoria), el cual se presentó en el 29% de los pacientes. Aproximadamente el 4% (8/185) de los pacientes del grupo de tratamiento con bimatoprost al 0.01% del estudio descontinuaron debido a un evento adverso en el estudio de 12 meses, donde el 1.6% (3/185) descontinuaron por hiperemia conjuntival.

Los siguientes efectos indeseables considerados relacionados con el tratamiento se reportaron durante el tratamiento con gotas oftálmicas de bimatoprost al 0.01% (Informe del Estudio 192024-031, 12 meses). La mayoría fueron oculares, leves y ninguno fue serio.

La frecuencia se definió así: Muy Común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); Muy Raro ($< 1/10,000$).

Desórdenes oculares

Muy Común: Hiperemia ocular/conjuntival

Común: Irritación ocular, Eritema de los párpados, Prurito ocular, Prurito de los párpados, Crecimiento de las pestañas, Queratitis punteada

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Común: Hipertrichosis, Hiperpigmentación de la piel

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Común: Irritación en el sitio de instilación

Experiencia poscomercialización - Lumigan® RC

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso poscomercialización de LUMIGAN® RC al 0.01% (Documentos de Justificación, 2008, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2018, 2021). Como el informe poscomercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones:

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Desórdenes oculares

Pigmentación blefaral, ojo seco, secreción ocular, edema ocular, edema de párpado, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, hiperpigmentación de iris, aumento de lagrimeo, edema macular, molestia ocular, cambios periorbitarios y palpebrales asociados con atrofia de la grasa periorbitaria y rigidez de la piel que provocan una profundización del surco palpebral, ptosis palpebral, enoftalmos y retracción palpebral, fotofobia, visión borrosa.

Desórdenes del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica

Desórdenes del sistema nervioso

Mareo, Cefalea

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

Asma, exacerbación de asma, disnea

Desórdenes vasculares

Hipertensión

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar para el producto de la referencia, como solicita el interesado:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones

LUMIGAN® RC está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (HTO) (como monoterapia o como terapia adyuvante a los bloqueadores beta).

Nuevas reacciones adversas

Estudios Clínicos - LUMIGAN® RC al 0.01% - Estudio 192024-031

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





En un estudio clínico de Fase 3 con una duración de 12 meses, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (Informe del Estudio 192024-031), aproximadamente el 38% (71/185) de los pacientes tratados con la solución de gotas oftálmicas de bimatoprost al 0.01% experimentaron efectos indeseables que se consideró estuvieron relacionados con el tratamiento. El evento adverso relacionado con el tratamiento reportado con mayor frecuencia fue hiperemia conjuntival (principalmente leve y considerada de naturaleza no inflamatoria), el cual se presentó en el 29% de los pacientes. Aproximadamente el 4% (8/185) de los pacientes del grupo de tratamiento con bimatoprost al 0.01% del estudio descontinuaron debido a un evento adverso en el estudio de 12 meses, donde el 1.6% (3/185) descontinuaron por hiperemia conjuntival.

Los siguientes efectos indeseables considerados relacionados con el tratamiento se reportaron durante el tratamiento con gotas oftálmicas de bimatoprost al 0.01% (Informe del Estudio 192024-031, 12 meses). La mayoría fueron oculares, leves y ninguno fue serio.

La frecuencia se definió así: Muy Común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); Muy Raro ($< 1/10,000$).

Desórdenes oculares

Muy Común: Hiperemia ocular/conjuntival

Común: Irritación ocular, Eritema de los párpados, Prurito ocular, Prurito de los párpados, Crecimiento de las pestañas, Queratitis punteada

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Común: Hipertrichosis, Hiperpigmentación de la piel

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Común: Irritación en el sitio de instilación

Experiencia poscomercialización - Lumigan® RC

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso poscomercialización de LUMIGAN® RC al 0.01% (Documentos de Justificación, 2008, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2018, 2021). Como el informe poscomercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones:

Desórdenes oculares

Pigmentación blefaral, ojo seco, secreción ocular, edema ocular, edema de párpado, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, hiperpigmentación de iris, aumento de lagrimeo, edema macular, molestia ocular, cambios periorbitarios y

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

palpebrales asociados con atrofia de la grasa periorbitaria y rigidez de la piel que provocan una profundización del surco palpebral, ptosis palpebral, enoftalmos y retracción palpebral, fotofobia, visión borrosa.

Desórdenes del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica

Desórdenes del sistema nervioso

Mareo, Cefalea

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

Asma, exacerbación de asma, disnea

Desórdenes vasculares

Hipertensión

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS Versión 13.0 de junio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211212605.

3.4.1.2. LUMIGAN® UD

Expediente : 20079123
Radicado : 20211212975
Fecha : 13/10/2021
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 0.12 mg de Bimatoprost

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: (Del Registro)

Reducción de la presión intraocular elevada (pio) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (hto) que no pueden ser controlados adecuadamente con la monoterapia tópica con bloqueador beta.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. aquellos pacientes que recibirán tratamiento en un solo ojo deben ser informados acerca del potencial crecimiento de las pestañas, el oscurecimiento de la piel alrededor del ojo y el aumento en la pigmentación del iris en el ojo tratado y, por lo tanto, acerca de las notorias diferencias entre los dos ojos (algunos de estos cambios pueden ser permanentes). debe ser utilizado con precaución en pacientes con daño renal o hepático. debe ser administrado durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. inflamación intraocular: los análogos de prostaglandina, incluyendo bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211212975

Nuevas indicaciones

LUMIGAN® UD está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (OHT) (como monoterapia o como terapia adyuvante a los bloqueadores beta).

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas: Estudios Clínicos – Bimatoprost 0,03% - Solución oftálmica (Unidosis) Libre de preservante (PF) - Estudio 192024-048

El estudio 192024-048 fue un estudio-multicéntrico, aleatorizado, dobleciego, de grupo paralelo controlado con el ingrediente activo, que comparó la eficacia y seguridad de la Solución oftálmica de bimatoprost 0,03% libre de preservante (PF) (LUMIGAN® UD) con LUMIGAN® Multidosis (Solución oftálmica de bimatoprost al 0,03%) en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular y tratados una vez al día por 3 meses. Un total de 302 y 295 pacientes fueron aleatorizados para los grupos de tratamiento de bimatoprost 0,03% libre de preservante (PF) (LUMIGAN® UD) y LUMIGAN® Multidosis al 0,03%, respectivamente. La tabla 1 muestra los eventos adversos, considerados como relacionados con el tratamiento y que fueron reportados en $\geq 1\%$ de los pacientes durante el tratamiento con bimatoprost 0,03% Libre de preservante (PF) (LUMIGAN® UD). (Reporte 192024- 048, 3 meses). La mayoría fueron oculares y de severidad de ligera y ninguna fue seria.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Tabla 1. Resumen de reacciones adversas en el Estudio 192024-048 en $\geq 1\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento con Bimatoprost 0,03% Libre de preservante (PF) (Unidosis)

Sistema de Clasificación por Órganos Término Preferido	Bimatoprost 0,03% Libre de Preservante (PF) (Unidosis) N= 301
Desórdenes Oculares	
Hiperemia conjuntival	72 (23.9%)
Prurito ocular	12 (4.0%)
Queratitis punteada	9 (3.0%)
Sensación de cuerpo extraño en el ojo	7 (2.3%)
Ojo seco	5 (1.7%)
Crecimiento de las pestañas	5 (1.7%)
Dolor ocular	4 (1.3%)
Irritación ocular	3 (1.0%)
Eritema del párpado	3 (1.0%)
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	
Hiperpigmentación de la piel	3 (1.0%)

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas con una tasa de incidencia $<1\%$.

Tabla 2. Resumen de reacciones adversas en el Estudio 192024-048 en $< 1\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento de Bimatoprost 0,03% Libre de preservante (PF) (Unidosis).

Sistema de Clasificación por Órganos Término	Bimatoprost 0.03% PF (Unidosis)
--	---------------------------------

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Preferido	N= 301
Desórdenes Oculares	
Visión borrosa	2 (0.7%)
Crecimiento anormal del pelo	1 (0.3%)
Hiperpigmentación del iris	1 (0.3%)
Incremento del lagrimeo	1 (0.3%)
Edema conjuntival	1 (0.3%)
Astenopia	1 (0.3%)
Prurito de los párpados	1 (0.3%)
Edema del párpado	1 (0.3%)
Fotofobia	1 (0.3%)
Desórdenes del sistema nervioso	
Cefalea	1 (0.3%)

Experiencia postcomercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso postcomercialización de LUMIGAN® (Documentos de Justificación, 2008, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2018, 2021). Como el informe postcomercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones:

Lumigan® UD al 0,03%

Desórdenes oculares

Secreción ocular, malestar ocular, cambios periorbitarios y palpebrales asociados con atrofia de la grasa periorbitaria y rigidez de la piel que provocan una profundización del surco palpebral, ptosis palpebral, enoftalmos y retracción palpebral.

Desórdenes del sistema inmune

Reacción de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Desórdenes del sistema nervioso

Mareo,

Desórdenes del sistema respiratorio, torácico y mediastinal

Asma, exacerbación de asma, disnea.

Desórdenes vasculares

Hipertensión

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar para el producto de la referencia, como solicita el interesado:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones

LUMIGAN® UD está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (OHT) (como monoterapia o como terapia adyuvante a los bloqueadores beta).

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas: Estudios Clínicos – Bimatoprost 0,03% - Solución oftálmica (Unidosis) Libre de preservante (PF) - Estudio 192024-048

El estudio 192024-048 fue un estudio-multicéntrico, aleatorizado, dobleciego, de grupo paralelo controlado con el ingrediente activo, que comparó la eficacia y seguridad de la Solución oftálmica de bimatoprost 0,03% libre de preservante (PF) (LUMIGAN® UD) con LUMIGAN® Multidosis (Solución oftálmica de bimatoprost al 0,03%) en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular y tratados una vez al día por 3 meses. Un total de 302 y 295 pacientes fueron aleatorizados para los grupos de tratamiento de bimatoprost 0,03% libre de preservante (PF) (LUMIGAN® UD) y LUMIGAN® Multidosis al 0,03%, respectivamente. La tabla 1 muestra los eventos adversos, considerados como relacionados con el tratamiento y que fueron reportados en $\geq 1\%$ de los pacientes durante el tratamiento con bimatoprost 0,03% Libre de preservante (PF) (LUMIGAN® UD). (Reporte 192024- 048, 3 meses). La mayoría fueron oculares y de severidad de ligera y ninguna fue seria.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Tabla 1. Resumen de reacciones adversas en el Estudio 192024-048 en $\geq 1\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento con Bimatoprost 0,03% Libre de preservante (PF) (Unidosis)

Sistema de Clasificación por Órganos Término Preferido	Bimatoprost 0,03% Libre de Preservante (PF) (Unidosis) N= 301
Desórdenes Oculares	
Hiperemia conjuntival	72 (23.9%)
Prurito ocular	12 (4.0%)
Queratitis punteada	9 (3.0%)
Sensación de cuerpo extraño en el ojo	7 (2.3%)
Ojo seco	5 (1.7%)
Crecimiento de las pestañas	5 (1.7%)
Dolor ocular	4 (1.3%)
Irritación ocular	3 (1.0%)
Eritema del párpado	3 (1.0%)
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	
Hiperpigmentación de la piel	3 (1.0%)

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas con una tasa de incidencia $<1\%$.

Tabla 2. Resumen de reacciones adversas en el Estudio 192024-048 en $< 1\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento de Bimatoprost 0,03% Libre de preservante (PF) (Unidosis).

Sistema de Clasificación por Órganos Término	Bimatoprost 0.03% PF (Unidosis)
--	---------------------------------

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Preferido	N= 301
Desórdenes Oculares	
Visión borrosa	2 (0.7%)
Crecimiento anormal del pelo	1 (0.3%)
Hiperpigmentación del iris	1 (0.3%)
Incremento del lagrimeo	1 (0.3%)
Edema conjuntival	1 (0.3%)
Astenopia	1 (0.3%)
Prurito de los párpados	1 (0.3%)
Edema del párpado	1 (0.3%)
Fotofobia	1 (0.3%)
Desórdenes del sistema nervioso	
Cefalea	1 (0.3%)

Experiencia postcomercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso postcomercialización de LUMIGAN® (Documentos de Justificación, 2008, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2018, 2021). Como el informe postcomercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones:

Lumigan® UD al 0,03%

Desórdenes oculares

Secreción ocular, malestar ocular, cambios periorbitarios y palpebrales asociados con atrofia de la grasa periorbitaria y rigidez de la piel que provocan una profundización del surco palpebral, ptosis palpebral, enoftalmos y retracción palpebral.

Desórdenes del sistema inmune

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Reacción de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica.

Desórdenes del sistema nervioso

Mareo,

Desórdenes del sistema respiratorio, torácico y mediastinal

Asma, exacerbación de asma, disnea.

Desórdenes vasculares

Hipertensión

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20211212975.

3.4.1.3. LUMIGAN ® SOLUCION OFTALMICA

Expediente : 19923968
Radicado : 20211213048
Fecha : 13/10/2021
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:
Cada ml contiene 0.3 mg de Bimatoprost

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: (Del Registro)

Reduccion de la presion intraocular elevada (pio) en pacientes con glaucoma o con hipertension ocular (hto) que no pueden ser controlados adecuadamente con la monoterapia topica con bloqueador beta.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Aquellos pacientes que reciban tratamiento en un solo ojo deben ser informados acerca del potencial crecimiento de las pestañas, el oscurecimiento de la piel alrededor del ojo y el aumento en la pigmentacion del iris en el ojo tratado y, por lo tanto, acerca de las notorias diferencias entre los dos ojos (algunos de estos cambios pueden ser permanentes). Debe ser utilizado con precaucion en pacientes con daño renal o hepatico. Debe ser administrado con precaucion en pacientes

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





con daño renal o hepático. Debe ser administrado durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Inflamación intraocular: los análogos de prostaglandina, incluyendo bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones:

Inflamación intraocular:

Los análogos de prostaglandinas incluyendo bimatoprost se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo uveítis).

Edema macular:

Se ha reportado edema macular, incluido edema macular cistoide, durante el tratamiento con la solución oftálmica de bimatoprost al 0.03% para la pio elevada. Lumigan® se deberá utilizar con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con una cápsula de lente posterior rota, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (por ejemplo cirugía intraocular, oclusiones de las venas retinales, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Pigmentación del iris:

Se ha reportado aumento de la pigmentación del iris cuando se ha administrado la solución de bimatoprost. A los pacientes se les deberá informar del potencial de aumento de la pigmentación café del iris, la cual es probable que sea permanente. El cambio en la pigmentación se debe al aumento del contenido de melanina en los melanocitos y no al aumento del número de melanocitos. Se desconocen los efectos en el largo plazo del aumento de la pigmentación iridial. Los cambios en el color del iris observados con la administración oftálmica de bimatoprost podrían no hacerse evidentes por varios meses o años. El tratamiento no parece afectar ni los nevus ni las pecas del iris.

Pigmentación del tejido periorbital:

Se ha reportado que la solución oftálmica de bimatoprost produce cambios en los tejidos pigmentados. Cuando lumigan® al 0.03% (multidosis) fue instilado directamente en el ojo (para el tratamiento de la pio elevada), los cambios pigmentarios reportados con mayor frecuencia fueron aumento de la pigmentación del tejido periorbital (párpado), de las pestañas y del iris (informes de los estudios 192024-008 y 192024-009). Se ha reportado que la pigmentación del tejido periorbital es reversible en algunos pacientes.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Crecimiento de vello fuera del área de tratamiento:

Existe el potencial de que se presente crecimiento de vello en áreas donde la solución de lumigan® entre repetitivamente en contacto con la superficie de la piel. Por lo tanto, es importante aplicar lumigan® siguiendo las instrucciones y evitar que escurra sobre las mejillas u otras áreas de la piel.

Lesiones y contaminación:

Se han recibido reportes de queratitis bacteriana asociado al uso de envases multidosis de productos oftálmicos tópicos. Estos envases han sido inadvertidamente contaminados por pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad ocular concurrente. Los pacientes con disrupción de la superficie epitelial ocular se encuentran en mayor riesgo de desarrollar queratitis bacteriana.

A los pacientes se les deberá dar instrucciones para evitar que la punta del envase dispensador entre en contacto con el ojo o con las estructuras que lo rodean para evitar lesiones oculares y contaminación de la solución (práctica médica estándar).

Uso de lentes de contacto:

Lumigan® 0,03% contienen el preservante cloruro de benzalconio, el cual podría ser absorbido por los lentes de contacto blandos y ocasionar su decoloración. A los pacientes que utilicen lentes de contacto blandos (hidrofilicos) se les deberán dar instrucciones de retirarse los lentes de contacto antes de la administración de lumigan® (multidosis) y de esperar como mínimo 15 minutos después de la administración antes de volverse a colocar los lentes de contacto blandos (práctica médica estándar).

Únicamente para las indicaciones de reducción de la pio

Posible crecimiento de las pestañas:

Antes de iniciar el tratamiento a los pacientes se les deberá informar de la posibilidad de crecimiento de las pestañas, ya que este fenómeno se ha observado durante el tratamiento con análogos de las prostaglandinas, incluido lumigan® (informes de los estudios 192024-008, 192024-009, 192024-014 y mm-htl-001).

Condiciones inflamatorias u otros glaucomas:

Lumigan® no ha sido estudiado en pacientes con condiciones oculares inflamatorias, neovasculares, inflamatorias, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito ni glaucoma de ángulo estrecho.

Uso con análogos de las prostaglandinas:

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios de lumigan® al 0.03% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se ha demostrado que la exposición más frecuente del ojo a más de una dosis de bimatoprost al día puede disminuir el efecto reductor de la pio (informes de los estudios 192024-008 y 192024-009). A los pacientes que utilicen lumigan® con otros análogos de las prostaglandinas se les deberá monitorear para determinar cambios en su presión intraocular.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS Versión 13.0 de junio 2021 allegado mediante radicado No. 20211213048

Nuevas indicaciones

LUMIGAN® está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (OHT) (como monoterapia o como terapia adyuvante a los bloqueadores beta).

Nuevas reacciones adversas

Estudios Clínicos – LUMIGAN® al 0.03% - Estudios 192024-008, 192024-009, 192024-018T y 192024-021T

Monoterapia:

Al combinar la información de 12 meses de 2 estudios de monoterapia de fase 3 que compararon la solución de gotas oftálmicas de LUMIGAN® al 0.03% una vez al día con timolol, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (Informe de los Estudios 192024-008 y 192024-009), los eventos adversos, relacionados con el tratamiento, reportados con mayor frecuencia fueron: hiperemia conjuntival (principalmente leve y considerada de naturaleza no inflamatoria) en el 45% de los pacientes, crecimiento de las pestañas (43%) y prurito ocular (15%). Menos del 9% de los pacientes descontinuaron debido a un evento adverso. Los estudios de extensión hasta 5 años no indicaron ningún efecto secundario no observado ya en los estudios de 12 meses (Informes de los Estudios 192024-014 y MMHTL-001). Los siguientes efectos indeseables se reportaron durante las pruebas clínicas de monoterapia con las gotas oftálmicas de LUMIGAN® al 0.03% y que Allergan consideró que estaban posiblemente asociados al tratamiento. La mayoría fueron oculares, entre leves y moderados, y ninguno fue serio. Los datos fueron incluidos de los tratamientos Una Vez al Día con LUMIGAN® al 0.03% de los estudios que tenían un grupo de control tratado con Timolol (Informes de los Estudios 192024-008, 192024-009, 192024-018T y 192024-

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



021T, estudios de 12 meses) con una N combinada de 739 pacientes tratados con LUMIGAN® al 0.03% y de 504 tratados con Timolol.

La frecuencia se definió así: Muy Común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); Muy Raro ($< 1/10,000$).

Desórdenes oculares

Muy común: Hiperemia conjuntival/ocular, Crecimiento de las pestañas, Prurito ocular.

Común: Conjuntivitis alérgica, Astenopia, Blefaritis, Pigmentación blefaral, Edema conjuntival, Supuración ocular, Irritación ocular, Dolor ocular, Cambio de color de las pestañas (oscurecimiento), Eritema de los párpados, Prurito de los párpados, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento de la pigmentación del iris, Aumento de la lagrimación, Ardor ocular, Resequedad ocular, Fotofobia, Queratitis punteada, Alteración visual/Visión borrosa.

Poco común: Iritis.

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Común: Hiperpigmentación de la piel.

Poco común: Hirsutismo.

Terapia Adyuvante:

En 2 ensayos clínicos aleatorizados, enmascarados, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, tratados con LUMIGAN® 0,03% solución oftálmica en gotas una vez al día y bloqueador beta dos veces al día (N = 246) [Informes de los Estudios 192024-501 y 192024-502], el único evento adverso adicional relacionado con el tratamiento que aún no ha sido mencionado para la monoterapia fue:

Trastornos oculares

Común: Empeoramiento de la agudeza visual.

Experiencia poscomercialización – Lumigan® al 0.03%

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso poscomercialización de LUMIGAN® al 0.03% (Documentos de Justificación, 2008, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2018, 2021). Como el informe pos comercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones:

Desórdenes oculares

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Cambios periorbitarios y palpebrales asociados con atrofia de la grasa periorbitaria y rigidez de la piel que provocan una profundización del surco palpebral, ptosis palpebral, enoftalmos y retracción palpebral, Eritema (periorbitario), Edema palpebral, Edema macular, Malestar ocular.

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo
Crecimiento anormal de cabello, cambio de color de la piel.

Desórdenes gastrointestinales
Náuseas

Desórdenes del sistema inmune
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica

Desórdenes del sistema nervioso
Mareo, Cefalea

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales
Asma, exacerbación de asma, disnea.

Desórdenes vasculares
Hipertensión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar para el producto de la referencia, como solicita el interesado:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones

LUMIGAN® está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (OHT) (como monoterapia o como terapia adyuvante a los bloqueadores beta).

Nuevas reacciones adversas

Estudios Clínicos – LUMIGAN® al 0.03% - Estudios 192024-008, 192024-009, 192024-018T y 192024-021T
Monoterapia:

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Al combinar la información de 12 meses de 2 estudios de monoterapia de fase 3 que compararon la solución de gotas oftálmicas de LUMIGAN® al 0.03% una vez al día con timolol, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (Informe de los Estudios 192024- 008 y 192024-009), los eventos adversos, relacionados con el tratamiento, reportados con mayor frecuencia fueron: hiperemia conjuntival (principalmente leve y considerada de naturaleza no inflamatoria) en el 45% de los pacientes, crecimiento de las pestañas (43%) y prurito ocular (15%). Menos del 9% de los pacientes discontinuaron debido a un evento adverso. Los estudios de extensión hasta 5 años no indicaron ningún efecto secundario no observado ya en los estudios de 12 meses (Informes de los Estudios 192024-014 y MMHTL-001). Los siguientes efectos indeseables se reportaron durante las pruebas clínicas de monoterapia con las gotas oftálmicas de LUMIGAN® al 0.03% y que Allergan consideró que estaban posiblemente asociados al tratamiento. La mayoría fueron oculares, entre leves y moderados, y ninguno fue serio. Los datos fueron incluidos de los tratamientos Una Vez al Día con LUMIGAN® al 0.03% de los estudios que tenían un grupo de control tratado con Timolol (Informes de los Estudios 192024-008, 192024-009, 192024-018T y 192024-021T, estudios de 12 meses) con una N combinada de 739 pacientes tratados con LUMIGAN® al 0.03% y de 504 tratados con Timolol.

La frecuencia se definió así: Muy Común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); Muy Raro ($< 1/10,000$).

Desórdenes oculares

Muy común: Hiperemia conjuntival/ocular, Crecimiento de las pestañas, Prurito ocular.

Común: Conjuntivitis alérgica, Astenopia, Blefaritis, Pigmentación blefaral, Edema conjuntival, Supuración ocular, Irritación ocular, Dolor ocular, Cambio de color de las pestañas (oscurecimiento), Eritema de los párpados, Prurito de los párpados, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento de la pigmentación del iris, Aumento de la lagrimación, Ardor ocular, Resequedad ocular, Fotofobia, Queratitis punteada, Alteración visual/Visión borrosa.

Poco común: Iritis.

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Común: Hiperpigmentación de la piel.

Poco común: Hirsutismo.

Terapia Adyuvante:

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En 2 ensayos clínicos aleatorizados, enmascarados, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, tratados con LUMIGAN® 0,03% solución oftálmica en gotas una vez al día y bloqueador beta dos veces al día (N = 246) [Informes de los Estudios 192024-501 y 192024-502], el único evento adverso adicional relacionado con el tratamiento que aún no ha sido mencionado para la monoterapia fue:

Trastornos oculares

Común: Empeoramiento de la agudeza visual.

Experiencia poscomercialización – Lumigan® al 0.03%

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso poscomercialización de LUMIGAN® al 0.03% (Documentos de Justificación, 2008, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2018, 2021). Como el informe poscomercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones:

Desórdenes oculares

Cambios periorbitarios y palpebrales asociados con atrofia de la grasa periorbitaria y rigidez de la piel que provocan una profundización del surco palpebral, ptosis palpebral, enoftalmos y retracción palpebral, Eritema (periorbitario), Edema palpebral, Edema macular, Malestar ocular.

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Crecimiento anormal de cabello, cambio de color de la piel.

Desórdenes gastrointestinales

Náuseas

Desórdenes del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica

Desórdenes del sistema nervioso

Mareo, Cefalea

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

Asma, exacerbación de asma, disnea.

Desórdenes vasculares

Hipertensión.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto versión CCDS Versión 13.0 de junio 2021 allegado mediante radicado No. 20211213048.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509
Radicado : 20211197239
Fecha : 28/09/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial (4ml) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥50% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥1% PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y descontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para rcc

Cuando keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de alt y ast en pacientes con ccr avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 062021 fecha de revisión 03 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211197239
- Información para Prescribir versión 062021 fecha de revisión 03 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211197239

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

KEYTRUDA como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

Nueva dosificación / grupo etario:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Esofágico

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

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

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

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

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25°C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.

- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Experiencia en los Estudios Clínicos

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

Reacciones adversas inmunomediadas:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

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

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseado tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

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

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

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

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

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

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

Melanoma Resecado

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Entre los 1019 pacientes con melanoma reseado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no reseable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado:

- Explicar por qué no allega un estudio con un comparador activo (sunitinib) en la indicación solicitada *“... monoterapia, ... para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas”*.
- Enviar información más reciente del estudio en curso, KEYNOTE 564, dado que lo allegado no muestra datos maduros de los desenlaces establecidos (DFS, desenlace primario y OS, desenlace secundario) considerando, además, que el perfil de eventos adversos del producto de la referencia es mayor que el del brazo comparador y que el tiempo de la recurrencia de la enfermedad suele ser de entre 2 y 3 años.
- Se le recuerda al interesado que no debe incluir en el inserto y en la información para prescribir indicaciones y posologías que están en trámite de evaluación.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.4.2.2. OPDIVO® 100MG/10ML
OPDIVO® 40 MG/4 ML**

Expediente : 20091924 / 20108161
Radicado : 20211200685 / 20211200695
Fecha : 01/10/2021
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial (10 ml) contiene 100 mg de Nivolumab
Cada vial (4ml) contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes.

Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes.

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2).

Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4).

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses).

Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

Opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal

Opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses).

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

Opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses).

Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina ?grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Suspender opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides.

Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta.

Opdivo como monoterapia

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés) alogénico.

Opdivo con ipilimumab

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones a la infusión

Opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Opdivo con ipilimumab

En los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del hsct alogénico tras opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron hsct alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a hsct alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablatoivo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del hsct alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (gvhd) severa o refractaria. Se reportó gvhd aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó gvhd hiperaguda, definida como gvhd ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (vod) hepática en un paciente, quien recibió hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por gvhd y falla multi-orgánica.

Otros casos de vod hepática tras el hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de pd-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de gvhd hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el hsct alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como gvhd hiperaguda, gvhd aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, vod hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la igr4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina g4 (igr4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Una función central de la vía pd-1/pd-l1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones pd-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Mujeres en período de lactancia

Resumen del riesgo

Se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo.

Hombres y mujeres en edad fértil

Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate- 141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más.

No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

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

- Modificación de indicaciones

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



La salud
es de todos

Minsalud

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

OPDIVO® (nivolumab) en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos. Nivolumab en monoterapia se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Se presentaron reacciones adversas que incluyeron diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, disfagia, dispepsia, constipación, fatiga, tos, disnea, erupción cutánea, prurito,

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



disminución de peso, dolor musculoesquelético, artralgia, disminución del apetito e hipotiroidismo.

Se presentaron anomalías hematológicas y bioquímicas de laboratorio que incluyeron linfopenia, anemia, neutropenia, aumento de aspartato transaminasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de albúmina, aumento de alanina transaminasa, aumento de amilasa, hiponatremia, hiperpotasemia, hipopotasemia y aumento de transaminasas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta como soporte para la indicación *“nivolumab en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa”* el estudio CHECKMATE 577 en el que se evidencia un incremento de sobrevida libre de enfermedad con una mediana de 22.4 meses en el grupo que recibió nivolumab versus 10.4 meses en el grupo control, HR: 0,67, así como un incremento de sobrevida libre de metástasis con un HR: 0,71. Sin embargo no hubo diferencias en las evaluaciones de calidad de vida y se presentaron mayor frecuencia de eventos adversos 13% versus 6% en el grupo que recibió nivolumab por lo que llevó a suspensión del tratamiento por ventos adversos de 9% versus 3% en el grupo control. El interesado no presenta resultados de sobrevida global, la cual inicialmente fue un desenlace coprimario y posteriormente fue catalogada como un desenlace secundario.

La Sala llama la atención que en una publicación reciente (*Pape,2022*)¹ refiere que pacientes que cumplieron con los mismos criterios de inclusión que el estudio CHECKMATE 577, quienes no recibieron tratamiento adyuvante con nivolumab presentaron una mediana de sobrevida libre de enfermedad de 19.7 meses y una mediana de sobrevida global de 32.2 meses; después de hacer el procedimiento de ajuste la mediana de sobrevida libre de enfermedad fue de 17.2 meses y la mediana de sobrevida global fue de 28.2 meses.

Por lo anterior, la Sala considera que el interesado debe presentar los resultados de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad con suficiente madurez que permita completar la evaluación del balance beneficio-riesgo.

¹ Pape M, Vissers PAJ, Beerepoot LV, van Berge Henegouwen MI, Lagarde SM, Mook S, Moehler M, van Laarhoven HWM, Verhoeven RHA. A population-based study in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer aligned with CheckMate 577. *Ther Adv Med Oncol.* 2022 Feb 26;14:17588359221075495. doi: 10.1177/17588359221075495. PMID: 35237351; PMCID: PMC8883292.



La salud
es de todos

Minsalud

3.4.2.3. KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509
Radicado : 20211211758
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial (4ml) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥50% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥1% PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





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

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para rcc

Cuando keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de alt y ast en pacientes con ccr avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 032021c fecha de revisión 22 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211211758
- Información para Prescribir versión 032021c fecha de revisión 22 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211211758

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

Carcinoma Endometrial

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

Nueva dosificación / grupo etario

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Esofágico

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

200 mg cada 3 semanas ó

400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

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

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



con terapia de combinación con axitinib, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

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

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

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

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

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

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma endometrial o el RCC se muestran en la Tabla 2. Para información sobre la mediana de la dosis y la mediana de la duración a la exposición de lenvatinib en RCC, ver Sección 9 Estudios clínicos, Carcinoma de Células Renales.

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

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

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

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados.

La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas:

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

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

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

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años).

La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

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

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

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

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Melanoma Resecado

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

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

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Carcinoma de Células Renales

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

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

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

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

Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)



	KEYTRUDA + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

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

Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Doxorubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)



	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
Eventos Adversos*	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	45	8‡	21	0.5
Análisis				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	33	5	28	3.1
Astenia	24	6	24	3.9
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	31	1.7	8	0
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	29	5	2.8	0.3
Infecciones				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	23	0	0.5	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	21	2.7	0.8	0

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

† Graduado por NCI CTCAE v4.03

‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).



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

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

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

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

1. Aprobar la indicación solicitada *“...en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC)”*, así como las modificaciones de la información farmacológica derivadas de esta indicación.
2. Para la indicación *“Cáncer de endometrio en combinación con lenvatinib”*, la Sala considera que el interesado debe explicar las siguientes inquietudes que se presentan en relación con el estudio KEYNOTE 775:
 - Cuántos pacientes continuaron en el estudio al menos en el momento del corte, información que no es clara en el resumen presentado.
 - Explicar las causas de suspensión del tratamiento de ambos brazos del estudio.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Se le recuerda al interesado que no debe incluir información farmacológica no aprobada en el inserto y la información para prescribir.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 IMFINZI 50mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20143749
Radicado : 20211209072
Fecha : 12/10/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 50 mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (CPCNP)

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq$ 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)

Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del producto

Precauciones y advertencias:

Reacciones inmunomediadas: monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, colitis o diarrea, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis, erupciones o dermatitis, reacciones relacionadas con la

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





infusión y otras reacciones adversas inmunomediadas (miocarditis, miositis, polimiositis). Los pacientes que presenten estas reacciones así como otras tales como hepatitis, endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo (incluyendo tiroiditis)), hipopituitarismo y nefritis inmunomediada deben tratarse conforme a la posología recomendada.

Descontinúe imfinzi permanentemente en caso de neumonitis, elevación de transaminasas o bilirrubina total, colitis, nefritis, erupción cutánea o reacciones relacionadas con la infusión que sean severas o amenacen la vida.

Antes y durante el tratamiento con imfinzi, controle a los pacientes en busca de pruebas hepáticas, de función tiroidea y renal anormales,

Embarazo y lactancia: imfinzi puede causar daño fetal y reacciones adversas en lactantes. Las mujeres deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Las mujeres lactantes no deben amamantar durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de la última dosis.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto pacientes Doc ID-003822104 V9.0 allegado mediante radicado No. 20211209072
- Información para prescribir clave 2-2021 Doc ID-004465526 V3.0 allegado mediante radicado No. 20211209072

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis recomendada de IMFINZI depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1. IMFINZI se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Tabla 1. Dosis recomendada de Imfinzi

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPCP-EE	1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

a. Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguida por 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

b. Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.

c. Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción de etopósido y carboplatino o cisplatino para obtener información sobre la dosis.

No se recomienda reducir ni aumentar la dosis de IMFINZI. En general, pause el tratamiento con IMFINZI cuando se presenten reacciones adversas graves inmunomediadas (grado 3). Descontinúe IMFINZI permanentemente si se presentan reacciones adversas inmunomediadas que amenacen la vida (grado 4), reacciones adversas inmunomediadas graves recurrentes (grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día después de 12 semanas de haber iniciado tratamiento con corticosteroides.

Tabla 2 . Modificaciones del tratamiento recomendadas para IMFINZI® y recomendaciones de manejo

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI® Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Neumonitis	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3 - 5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5 - 3 x ULN	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de esquema piramidal
	Grado 3 con AST o ALT > 5 ≤ 8 x ULN o bilirrubina total > 3- ≤ 5 x ULN		
Hepatitis inmunomediada	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Hipertiroidismo, tiroiditis Inmunomediadas	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5 - 3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3 - 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
Erupción o dermatitis inmunomediada (Incluyendo penfigoide)	Grado 2 por > 1 semana o grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^c	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2 - 4	Interrumpir de forma permanente	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal ^d
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{c,e}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Miastenia gravis	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de un esquema piramidal.
	Grado 3 o 4 o cualquier grado con signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Descontinuar permanentemente	
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	

a. Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.

b. Tras la mejoría a $\leq$ Grado 1, se debe iniciar y continuar el tratamiento con corticosteroides durante al menos un mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o utilizar inmunosupresores sistémicos adicionales si empeora o no mejora.

c. Después de la suspensión, IMFINZI puede reanudarse dentro de las 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado a $\leq$ Grado 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a $\leq$ 10 mg de prednisona o equivalente al día.

IMFINZI debe interrumpirse permanentemente en caso de reacciones adversas recurrentes de grado 3, según proceda.

d. Si no hay mejoría en los 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, iniciar rápidamente un tratamiento inmunosupresor adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar y continuar la reducción de la dosis de corticosteroides durante al menos un mes.

e. Interrumpir permanentemente IMFINZI si la reacción adversa no se resuelve a $\leq$ Grado 1 en los 30 días siguientes o si hay signos de insuficiencia respiratoria.

f. Incluye trombocitopenia inmune, pancreatitis y encefalitis.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con IMFINZI® ante la presencia de reacciones adversas

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Grado 2 y 3 hasta $\leq$ Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. IMFINZI® se debe descontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de descontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente.

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de IMFINZI® no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años).

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia hepática. IMFINZI® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Consultar la sección posología, Tabla 2 para conocer las modificaciones de tratamiento recomendadas y el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas.

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas y debe descartarse otras infecciones y etiologías relacionadas con la enfermedad, y se debe manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neumonitis y neumonitis por radiación

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con IMFINZI® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con IMFINZI® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®. La hepatitis inmunomediada se debe manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis o diarrea, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediadas

Se ha presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Insuficiencia suprarrenal

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. Se debe manejar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal sintomática tal y como se recomienda en la sección posología.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada, la cual se puede presentar con cetoacidosis diabética, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1. Se debe manejar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sintomática tal y como se recomienda en la sección posología.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo. Se debe manejar a los pacientes con hipofisitis o hipopituitarismo sintomático tal y como se recomienda en la sección posología.

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®, y se debe manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Erupción inmunomediada

Se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®.

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción o dermatitis, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de IMFINZI®, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología. Otras reacciones inmunomediadas son miastenia gravis, miocarditis, miositis, polimiositis y trombocitopenia inmune, pancreatitis y encefalitis.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con IMFINZI®.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Imfinzi® en monoterapia se basa en datos agrupados de 2280 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 10 mg/kg cada 2 semanas, o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único y evaluable a efectos de la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACF). Sesenta y nueve pacientes (3,0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) contra durvalumab en el 0,5% de los pacientes (12/2280). La presencia de ACF no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la seguridad. El número de pacientes es insuficiente para determinar el efecto de ACF en la eficacia. En base a un análisis PK poblacional, se espera una exposición ligeramente menor en pacientes positivos para ACF; sin embargo, la reducción de la exposición PK es menor del 30% comparado con un paciente típico y no se considera clínicamente relevante.

En el ensayo CASPIAN, de 201 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 1500 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables por la presencia de ACF, 0 (0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. El impacto del análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento sobre la PK, seguridad clínica y eficacia de durvalumab no fue evaluable ya que ninguna muestra de pacientes dio positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de IMFINZI como monoterapia se basa en datos combinados en 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumor.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (21,5%), diarrea (16,3%) y Rash (erupción cutánea) (16,0%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con monoterapia de IMFINZI®

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/ Tos productiva	Muy frecuente	646 (21.5%)	Poco frecuente	11 (0.4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3.8%)	Poco frecuente	26 (0.9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3.1%)	Raro	2 (<0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0.6%)	Poco frecuente	4 (0.1%)
Trastornos hepato biliares	Aspartato aminotransferas a aumentada o alanino aminotransferas a aumentada ^b	Frecuente	244 (8.1%)	Frecuente	69 (2.3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0.8%)	Poco frecuente	12 (0.4%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16.3%)	Poco frecuente	19 (0.6%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12.7%)	Frecuente	53 (1.8%)
	Colitis ^e	Poco frecuente	28(0.9%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Pancreatitis ^f	Poco frecuente	6(0.23%)	Poco Frecuente	5(0.17%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^g	Muy Frecuente	305 (10.1%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
	Hipertiroidismo ^h	Frecuente	137 (4.6%)		0

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Tiroiditis ⁱ	Poco frecuente	23 (0.8%)	Raro	2 (<0.1%)
	Insuficiencia adrenal	Poco frecuente	18 (0.6%)	Raro	3 (<0.1%)
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Raro	2 (< 0.1%)	Raro	2 (< 0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	105 (3.5%)	Raro	3 (<0.1%)
	Disuria	Frecuente	39 (1.3%)		0
	Nefritis ^j	Poco frecuente	9 (0.3%)	Raro	2 (< 0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash ^k	Muy frecuente	480 (16.0%)	Poco frecuente	18 (0.6%)
	Prurito ^l	Muy frecuente	325 (10.8%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Dermatitis	Poco frecuentes	22 (0.7%)	Rara	2 (< 0.1%)
	Penfigoide ^m	Raro	3 (<0.1%)	NA	0
	Sudores nocturnos	Frecuentes	47 (1.6%)	Raros	1 (< 0.1%)

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos cardíacos	Miocarditis	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	414 (13.8%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Edema periférico ^a	Frecuente	291 (9.7%)	Poco frecuente	9 (0.3%)

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^o	Muy frecuentes	407 (13.5%)	Poco frecuentes	6 (0.2%)
	Neumonía ^{a,p}	Frecuente	269 (8.9%)	Frecuente	106 (3.5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2.1%)	NA	0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral ^q	Frecuente	50 (1.7%)	Raras	1 (<0.1%)
	Influenza	Frecuente	47 (1.6%)	Rara	2 (<0.1%)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	178 (5.9%)	Rara	2 (<0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	6 (0.2%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Polimiositis	No determinad a ^r		No determinad a ^r	5 (0.2%)
Trastornos del sistema nervioso	Miastenia gravis	No determinad a ^s		No determinad a ^s	
	Encefalitis	No determinad a ^t		No determinad a ^t	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia inmune	Rara	2 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^u	Frecuente	49 (1.6%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
--	---	-----------	--------------	-------------------	----------

- a. Incluyendo desenlace fatal.
- b. Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.
- c. Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.
- d. Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.
- e. Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.
- f. Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda
- g. Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
- h. Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.
- i. Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis, y tiroiditis subaguda.
- j. Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointerstitial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- k. Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.
- l. Incluye prurito generalizado y prurito.
- m. Incluye penfigoide, dermatitis bullosa y penfigus. La frecuencia reportada de estudios clínicos completados y en curso es poco frecuente.
- n. Incluye edema periférico e hinchazón periférico.
- o. Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso peritonsilar, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.
- p. Incluye infección pulmonar, neumonía/neumocistis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- q. Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- r. Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.
- s. La frecuencia reportada en los estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca por fuera del conjunto de datos es rara con ningún evento en un grado > 2.
- t. La frecuencia notificada de los ensayos clínicos en curso patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos es rara e incluye dos acontecimientos de encefalitis, uno fue de grado 5 (mortal) y otro fue de grado 2.
- u. Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Tabla 4 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados para la monoterapia con IMFINZI.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	2866	813 (28.4%)	69 (2.4%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	2858	891 (31.2%)	102 (3.6%)
Creatinina aumentada	2804	642 (22.9%)	13 (0.5%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	3006	566 (18.8%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	3006	545 (18.1%)	NA

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (SCLC), y fue consistente con la monoterapia de IMFINZI y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el Apéndice. Descripción de reacciones adversas seleccionadas Los datos que se mencionan a continuación reflejan información sobre reacciones adversas significativas con IMFINZI como monoterapia en el conjunto de datos combinados de seguridad a través de los tipos de tumor (n=3006).

Neumonitis mediada por inmunidad

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió neumonitis inmunomediada en 92 (3,1%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 25 (0,8%) pacientes, Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes, y Grado 5 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), 2 pacientes también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina.

IMFINZI fue discontinuado en 38 pacientes. Ocurrió resolución en 53 pacientes. Se presentó neumonitis inmuno-mediada con mayor frecuencia en pacientes del Estudio PACIFIC que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparados con los demás pacientes en la

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no resecable (n = 475 en el brazo IMFINZI®, y n = 234 en el brazo placebo), que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 47 (9.9%) pacientes del grupo tratado con IMFINZI® y 14 (6.0%) pacientes en el grupo placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1.9%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 6 (2,6%) pacientes que recibieron placebo, y Grado 5 en 4 (0,8%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 3 (1,3%) pacientes con placebo. El tiempo promedio hasta el inicio en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 46 días (rango: 2-342 días) vs. 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo placebo. En el grupo tratado con IMFINZI®, 30 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y 2 pacientes también recibieron infliximab.

En el grupo placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y un paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Ocurrió resolución en 27 pacientes del grupo tratado con IMFINZI® vs. 6 en el grupo placebo.

Hepatitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hepatitis inmunomediada en 67 (2,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 35 (1,2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0,2%) y Grado 5 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 9 pacientes. Ocurrió resolución en 29 pacientes.

Colitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió colitis inmunomediada o diarrea en 58 (1,9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 9 (0,3%) pacientes y Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab y un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 43 pacientes.

Endocrinopatías inmuno-mediadas

Hipotiroidismo inmuno-mediado

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipotiroidismo inmuno-mediado en 245 (8,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para hipotiroidismo inmunomediado seguido por reemplazo hormonal. Ningún paciente discontinuó IMFINZI debido a hipotiroidismo inmuno-mediado. Este fue precedido por hipertiroidismo inmuno-mediado en 20 pacientes o tiroiditis inmuno-mediada en 3 pacientes.

Hipertiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipertiroidismo inmuno-mediado en 50 (1,7%) pacientes, no hubo casos Grado 3 o 4. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron tratamiento médico (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide sistémico (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipertiroidismo inmuno-mediado. Ocurrió resolución en 39 pacientes.

Tiroiditis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI ocurrió tiroiditis inmunomediada en 12 (0,4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó IMFINZI debido a tiroiditis inmuno-mediada.

Insuficiencia adrenal inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió insuficiencia adrenal inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 3 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 145.5 días (rango: 20-547 días). Todos los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente discontinuó IMFINZI debido a insuficiencia adrenal inmunomediada. Ocurrió resolución en 3 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada Grado 3 en 1 (0,1%) paciente. El tiempo de aparición fue de 43 días.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este paciente necesitó tratamiento a largo plazo con insulina e IMFINZI fue discontinuado permanentemente debido a esta reacción adversa.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado en 2 (< 0,1%) pacientes ambos Grado 3. El tiempo promedio hasta el inicio de eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipofisitis /hipopituitarismo inmuno-mediado.

Nefritis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió nefritis inmunomediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 1 paciente también recibió micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 5 pacientes. Ocurrió resolución en 8 pacientes.

Erupción cutánea inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió erupción cutánea o dermatitis (incluyendo penfigoide) inmuno-mediados en 50 (1,7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 12 (0,4%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 4- 333 días). Veinte-cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI fue discontinuado en 3 pacientes. Ocurrió resolución en 31 pacientes. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción o dermatitis y se deben tratar como se recomienda en la posología.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1,6%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de Imfinzi, pueden ocurrir otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se han observado en pacientes tratados con Imfinzi en monoterapia: miastenia grave, miocarditis, miositis,

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



polimiositis, meningitis, encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. Se han comunicado acontecimientos de pancreatitis en el programa de ensayos clínicos. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas y se deben tratar como se recomienda en la posología.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, como solicita el interesado.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis recomendada de IMFINZI depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1.

IMFINZI se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Tabla 1. Dosis recomendada de Imfinzi

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPCP-EE	1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

a. Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguida por 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

b. Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



c. Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción de etopósido y carboplatino o cisplatino para obtener información sobre la dosis.

No se recomienda reducir ni aumentar la dosis de IMFINZI. En general, pause el tratamiento con IMFINZI cuando se presenten reacciones adversas graves inmunomediadas (grado 3). Descontinúe IMFINZI permanentemente si se presentan reacciones adversas inmunomediadas que amenacen la vida (grado 4), reacciones adversas inmunomediadas graves recurrentes (grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día después de 12 semanas de haber iniciado tratamiento con corticosteroides.

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento recomendadas para IMFINZI® y recomendaciones de manejo

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI® Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Neumonitis	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3 - 5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5 - 3 x ULN	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de esquema piramidal
	Grado 3 con AST o ALT > 5 ≤ 8 x ULN o bilirrubina total > 3- ≤ 5 x ULN		
Hepatitis inmunomediada	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Hipertiroidismo, tiroiditis Inmunomediadas	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5 - 3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3 - 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
Erupción o dermatitis inmunomediada (Incluyendo penfigoide)	Grado 2 por > 1 semana o grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^c	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2 - 4	Interrumpir de forma permanente	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal ^d
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{c,e}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Miastenia gravis	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de un esquema piramidal.
	Grado 3 o 4 o cualquier grado con signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Descontinuar permanentemente	
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	

a. Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.

b. Tras la mejoría a $\leq$ Grado 1, se debe iniciar y continuar el tratamiento con corticosteroides durante al menos un mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o utilizar inmunosupresores sistémicos adicionales si empeora o no mejora.

c. Después de la suspensión, IMFINZI puede reanudarse dentro de las 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado a $\leq$ Grado 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a $\leq$ 10 mg de prednisona o equivalente al día.

IMFINZI debe interrumpirse permanentemente en caso de reacciones adversas recurrentes de grado 3, según proceda.

d. Si no hay mejoría en los 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, iniciar rápidamente un tratamiento inmunosupresor adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar y continuar la reducción de la dosis de corticosteroides durante al menos un mes.

e. Interrumpir permanentemente IMFINZI si la reacción adversa no se resuelve a $\leq$ Grado 1 en los 30 días siguientes o si hay signos de insuficiencia respiratoria.

f. Incluye trombocitopenia inmune, pancreatitis y encefalitis.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con IMFINZI® ante la presencia de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta $\leq$ Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. IMFINZI® se debe discontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de discontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente.

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de IMFINZI® no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años).

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia hepática. IMFINZI® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Consultar la sección posología, Tabla 2 para conocer las modificaciones de tratamiento recomendadas y el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas.

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas y debe descartarse otras infecciones y etiologías relacionadas con la enfermedad, y se debe manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Neumonitis y neumonitis por radiación

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con IMFINZI® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con IMFINZI® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®. La hepatitis inmunomediada se debe manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis o diarrea, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediadas

Se ha presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia suprarrenal

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. Se debe manejar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal sintomática tal y como se recomienda en la sección posología.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada, la cual se puede presentar con cetoacidosis diabética, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1. Se debe manejar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sintomática tal y como se recomienda en la sección posología.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo. Se debe manejar a los pacientes con hipofisitis o hipopituitarismo sintomático tal y como se recomienda en la sección posología.

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®, y se debe manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Erupción inmunomediada

Se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción o dermatitis, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de IMFINZI®, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología. Otras reacciones inmunomediadas son miastenia gravis, miocarditis, miositis, polimiositis y trombocitopenia inmune, pancreatitis y encefalitis.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones relacionadas con la infusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con IMFINZI®.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Imfinzi® en monoterapia se basa en datos agrupados de 2280 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 10 mg/kg cada 2 semanas, o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único y evaluable a efectos de la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACF). Sesenta y nueve pacientes (3,0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) contra durvalumab en el 0,5% de los pacientes (12/2280). La presencia de ACF no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la seguridad. El número de pacientes es insuficiente para determinar el efecto de ACF en la eficacia. En base a un análisis PK poblacional, se espera una exposición ligeramente menor en pacientes positivos para ACF; sin embargo, la reducción de la exposición PK es menor del 30% comparado con un paciente típico y no se considera clínicamente relevante.

En el ensayo CASPIAN, de 201 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 1500 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables por la presencia de ACF, 0 (0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. El impacto del análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento sobre la PK, seguridad clínica y eficacia de durvalumab no fue evaluable ya que ninguna muestra de pacientes dio positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de IMFINZI como monoterapia se basa en datos combinados en 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumor. Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (21,5%), diarrea (16,3%) y Rash (erupción cutánea) (16,0%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con monoterapia de IMFINZI®

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/ Tos productiva	Muy frecuente	646 (21.5%)	Poco frecuente	11 (0.4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3.8%)	Poco frecuente	26 (0.9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3.1%)	Raro	2 (<0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0.6%)	Poco frecuente	4 (0.1%)
Trastornos hepatobiliares	Aspartato aminotransferas a aumentada o alanino aminotransferas a aumentada ^b	Frecuente	244 (8.1%)	Frecuente	69 (2.3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0.8%)	Poco frecuente	12 (0.4%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16.3%)	Poco frecuente	19 (0.6%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12.7%)	Frecuente	53 (1.8%)
	Colitis ^e	Poco frecuente	28(0.9%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Pancreatitis ^f	Poco frecuente	6(0.23%)	Poco Frecuente	5(0.17%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^g	Muy Frecuente	305 (10.1%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
	Hipertiroidismo ^h	Frecuente	137 (4.6%)		0

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Tiroiditis ⁱ	Poco frecuente	23 (0.8%)	Raro	2 (<0.1%)
	Insuficiencia adrenal	Poco frecuente	18 (0.6%)	Raro	3 (<0.1%)
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Raro	2 (< 0.1%)	Raro	2 (< 0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	105 (3.5%)	Raro	3 (<0.1%)
	Disuria	Frecuente	39 (1.3%)		0
	Nefritis ^j	Poco frecuente	9 (0.3%)	Raro	2 (< 0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash ^k	Muy frecuente	480 (16.0%)	Poco frecuente	18 (0.6%)
	Prurito ^l	Muy frecuente	325 (10.8%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Dermatitis	Poco frecuentes	22 (0.7%)	Rara	2 (< 0.1%)
	Penfigoide ^m	Raro	3 (<0.1%)	NA	0
	Sudores nocturnos	Frecuentes	47 (1.6%)	Raros	1 (< 0.1%)

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos cardíacos	Miocarditis	Rara	1 ($< 0.1\%$)	Rara	1 ($< 0.1\%$)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	414 (13.8%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Edema periférico ^a	Frecuente	291 (9.7%)	Poco frecuente	9 (0.3%)

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^o	Muy frecuentes	407 (13.5%)	Poco frecuentes	6 (0.2%)
	Neumonía ^{a,p}	Frecuente	269 (8.9%)	Frecuente	106 (3.5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2.1%)	NA	0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral ^q	Frecuente	50 (1.7%)	Raras	1 (<0.1%)
	Influenza	Frecuente	47 (1.6%)	Rara	2 (<0.1%)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	178 (5.9%)	Rara	2 (<0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	6 (0.2%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Polimiositis	No determinad a ^r		No determinad a ^r	5 (0.2%)
Trastornos del sistema nervioso	Miastenia gravis	No determinad a ^s		No determinad a ^s	
	Encefalitis	No determinad a ^t		No determinad a ^t	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia inmune	Rara	2 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^u	Frecuente	49 (1.6%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
--	---	-----------	--------------	-------------------	----------

- a. Incluyendo desenlace fatal.
- b. Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.
- c. Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.
- d. Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.
- e. Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.
- f. Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda
- g. Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
- h. Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.
- i. Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis, y tiroiditis subaguda.
- j. Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- k. Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.
- l. Incluye prurito generalizado y prurito.
- m. Incluye penfigoide, dermatitis bullosa y penfigus. La frecuencia reportada de estudios clínicos completados y en curso es poco frecuente.
- n. Incluye edema periférico e hinchazón periférico.
- o. Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso peritonsilar, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.
- p. Incluye infección pulmonar, neumonía/neumocistis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- q. Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- r. Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.
- s. La frecuencia reportada en los estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca por fuera del conjunto de datos es rara con ningún evento en un grado > 2.
- t. La frecuencia notificada de los ensayos clínicos en curso patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos es rara e incluye dos acontecimientos de encefalitis, uno fue de grado 5 (mortal) y otro fue de grado 2.
- u. Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Tabla 4 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados para la monoterapia con IMFINZI.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	2866	813 (28.4%)	69 (2.4%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	2858	891 (31.2%)	102 (3.6%)
Creatinina aumentada	2804	642 (22.9%)	13 (0.5%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	3006	566 (18.8%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	3006	545 (18.1%)	NA

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (SCLC), y fue consistente con la monoterapia de IMFINZI y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el Apéndice.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Los datos que se mencionan a continuación reflejan información sobre reacciones adversas significativas con IMFINZI como monoterapia en el conjunto de datos combinados de seguridad a través de los tipos de tumor (n=3006).

Neumonitis mediada por inmunidad

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió neumonitis inmunomediada en 92 (3,1%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 25 (0,8%) pacientes, Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes, y Grado 5 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), 2 pacientes también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina.

IMFINZI fue descontinuado en 38 pacientes. Ocurrió resolución en 53 pacientes. Se presentó neumonitis inmuno-mediada con mayor frecuencia en pacientes del Estudio PACIFIC que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparados con los demás pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no resecable (n = 475 en el brazo IMFINZI®, y n = 234 en el brazo placebo), que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 47 (9,9%) pacientes del grupo tratado con IMFINZI® y 14 (6,0%) pacientes en el grupo placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1,9%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 6 (2,6%) pacientes que recibieron placebo, y Grado 5 en 4 (0,8%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 3 (1,3%) pacientes con placebo. El tiempo promedio hasta el inicio en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 46 días (rango: 2-342 días) vs. 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo placebo. En el grupo tratado con IMFINZI®, 30 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y 2 pacientes también recibieron infliximab.

En el grupo placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y un paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Ocurrió resolución en 27 pacientes del grupo tratado con IMFINZI® vs. 6 en el grupo placebo.

Hepatitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hepatitis inmunomediada en 67 (2,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 35 (1,2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0,2%) y Grado 5 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 9 pacientes. Ocurrió resolución en 29 pacientes.

Colitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió colitis inmunomediada o diarrea en 58 (1,9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 9 (0,3%) pacientes y Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab y un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 43 pacientes.

Endocrinopatías inmuno-mediadas

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipotiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipotiroidismo inmuno-mediado en 245 (8,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para hipotiroidismo inmunomediado seguido por reemplazo hormonal. Ningún paciente discontinuó IMFINZI debido a hipotiroidismo inmuno-mediado. Este fue precedido por hipertiroidismo inmuno-mediado en 20 pacientes o tiroiditis inmuno-mediada en 3 pacientes.

Hipertiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipertiroidismo inmuno-mediado en 50 (1,7%) pacientes, no hubo casos Grado 3 o 4. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron tratamiento médico (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide sistémico (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipertiroidismo inmuno-mediado. Ocurrió resolución en 39 pacientes.

Tiroiditis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI ocurrió tiroiditis inmunomediada en 12 (0,4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó IMFINZI debido a tiroiditis inmuno-mediada.

Insuficiencia adrenal inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió insuficiencia adrenal inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 3 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 145.5 días (rango: 20-547 días). Todos los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente discontinuó IMFINZI debido a insuficiencia adrenal inmunomediada. Ocurrió resolución en 3 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada Grado 3 en 1 (0,1%) paciente. El tiempo de aparición fue de 43 días. Este paciente necesitó tratamiento a largo plazo con insulina e IMFINZI fue descontinuado permanentemente debido a esta reacción adversa.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado en 2 (< 0,1%) pacientes ambos Grado 3. El tiempo promedio hasta el inicio de eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipofisitis /hipopituitarismo inmuno-mediado.

Nefritis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió nefritis inmunomediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 1 paciente también recibió micofenolato. IMFINZI fue descontinuado en 5 pacientes. Ocurrió resolución en 8 pacientes.

Erupción cutánea inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió erupción cutánea o dermatitis (incluyendo penfigoide) inmuno-mediados en 50 (1,7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 12 (0,4%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 4- 333 días). Veinte-cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI fue descontinuado en 3 pacientes. Ocurrió resolución en 31 pacientes. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción o dermatitis y se deben tratar como se recomienda en la posología.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1,6%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dado el mecanismo de acción de Imfinzi, pueden ocurrir otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se han observado en pacientes tratados con Imfinzi en monoterapia: miastenia grave, miocarditis, miositis, polimiositis, meningitis, encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. Se han comunicado acontecimientos de pancreatitis en el programa de ensayos clínicos. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas y se deben tratar como se recomienda en la posología.

Finalmente, la Sala recomienda el inserto pacientes Doc ID-003822104 V9.0 y la información para prescribir clave 2-2021 Doc ID-004465526 V3.0 allegados mediante radicado No. 20211209072

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. GARDASIL® 9 VACUNA RECOMBINANTE NONAVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Expediente : 20093269
Radicado : 20211201777
Fecha : 04/10/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.
Composición:

Cada dosis de 0,5mL contiene aproximadamente 30 mcg de Proteína L1 VPH 6, 40 mcg de proteína L1 VPH 11, 60 mcg de proteína L1 VPH 16, 40 mcg de proteína L1 VPH 18, 20 mcg de proteína L1 VPH 31, 20 mcg de proteína L1 VPH 33, 20 mcg de proteína L1 VPH 45, 20 mcg proteína L1 VPH 52 y 20 mcg de proteína L1 VPH 58.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

GARDASIL® 9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el Virus Papiloma Humano (VPH).

GARDASIL® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
 - Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11
- Y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS)
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1
- Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
- Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
- NIV grado 1 y NIVa grado 1
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3

GARDASIL® 9 está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de cáncer anal, lesiones anales precancerosas o displásicas; lesiones en genitales externos (incluyendo verrugas genitales); e infecciones persistentes causadas por el VPH.

GARDASIL® 9 esta indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
 - Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11
- E infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3.

Contraindicaciones:

GARDASIL® 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad ya sea a GARDASIL® 9 o a GARDASIL® o a cualquiera de los ingredientes inactivos en cualquiera de las vacunas.

Los individuos que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de GARDASIL® 9 o GARDASIL® no deben recibir dosis adicionales de GARDASIL® 9.

Precauciones y advertencias:

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con GARDASIL® 9 no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está indicada para el tratamiento de lesiones activas en genitales externos; de cánceres cervical, vulvar, vaginal o anal; NIC, NIV, NIVa, o NIA.

Esta vacuna no protege contra enfermedades que no sean causadas por VPH.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe tenerse disponible tratamiento médico adecuado, en caso de que se presenten reacciones anafilácticas poco frecuentes después de administrar la vacuna.

Puede haber un síncope (desvanecimiento) posterior a cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Ha ocurrido síncope, algunas veces asociado con caída, después de la vacunación contra VPH. Por lo tanto, los vacunados

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



deben permanecer en observación cuidadosa durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL® 9.

La decisión de administrar o posponer la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y de su etiología. La febrícula por sí misma y las infecciones leves de las vías respiratorias altas no son en general contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con una respuesta inmune deficiente, ya sea por el empleo de tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, pueden tener una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna debe administrarse con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación ya que puede ocurrir hemorragia después de la inyección intramuscular en estos individuos.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Experiencia de Estudios Clínicos con GARDASIL® 9 y GARDASIL® La seguridad de GARDASIL® 9 fue evaluada en 7 estudios clínicos (Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009) que incluyeron 15,776 individuos que recibieron al menos una dosis de GARDASIL® 9 y tuvieron seguimiento para evaluar la seguridad. Los protocolos 001 y 009 incluyeron 7,378 individuos que recibieron al menos una dosis de GARDASIL® y tuvieron seguimiento para evaluar la seguridad. Las vacunas se administraron el día de su ingreso y las dosis subsecuentes se administraron aproximadamente 2 y 6 meses más tarde. La seguridad se evaluó mediante monitoreo apoyado en una bitácora o tarjeta de reporte de vacunación (VRC, por las siglas en inglés para vaccinationreport card) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 o GARDASIL®.

Los individuos a quienes se monitoreó usando vigilancia apoyada por VRC incluyeron 9,102 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, 1,394 niños y hombres de 16 a 26 años de edad y 5,280 niñas y niños de 9 a 15 años de edad (3,481 niñas y 1,799 niños) en el momento del ingreso que recibieron GARDASIL® 9; y 7,078 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad y 300 niñas de 9 a 15 años de edad en el momento del ingreso que recibieron GARDASIL®.

También se evaluó la seguridad en un estudio clínico que incluyó a 640 mujeres de 27 a 45 años de edad y 570 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron GARDASIL® 9. El perfil de seguridad de GARDASIL® 9 fue comparable entre los dos grupos de edad

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones Adversas Sistémicas y del Sitio de Inyección en Estudios Clínicos de GARDASIL® 9

Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de GARDASIL® 9 o GARDASIL® en una frecuencia de al menos el 1% se muestran en las Tablas 1 y 2. Pocos individuos (GARDASIL® 9 = 0,1% vs. GARDASIL® <0,1%) descontinuaron debido a experiencias adversas después de recibir cualquiera de las vacunas. El perfil de seguridad fue similar entre GARDASIL® 9 y GARDASIL® en mujeres, hombres, niñas y niños.

Tabla 1: Reacciones Adversas sistémicas y en el Sitio de Inyección Relacionadas con la Vacuna Reportadas en una Frecuencia $\geq 1\%$ en individuos que recibieron GARDASIL® 9 de todos los Estudios Clínicos

Reacción Adversa	Sujetos de 9 a 26 años de edad GARDASIL® 9 (N=15,778) %
	%
Reacciones Adversas del Sitio de Inyección (1 a 5 Días Pos-vacunación)	
Dolor†	83.2
Hinchazón†	38.1
Eritema†	30.8
Prurito	4.0
Contusiones	1.8
Reacciones Adversas Sistémicas (1 a 15 Días Pos-vacunación)	
Cefalea	13.2
Pirexia	8.1
Náuseas	3.2
Mareo	2.3
Fatiga	1.9

*Datos de los Protocolos 001,002, 003, 005, 006, 007, 009

†Especifica una reacción adversa solicitada

N=número de sujetos vacunados con seguimiento de seguridad

Tabla 2: Reacciones Adversas del Sitio de Inyección y Sistémicas Relacionadas con la Vacuna Reportadas con una Frecuencia $\geq 1\%$ para GARDASIL® 9 Comparado con GARDASIL® de Dos Estudios Clínicos*



Reacción Adversa	Mujeres 16 a 26 años de edad		Niñas 9 a 15 años de edad	
	GARDASIL® 9 (N=7071) %	GARDASIL® (N=7078) %	GARDASIL® 9 (N=299) %	GARDASIL® (N=300) %
Reacciones Adversas desde el Sitio de Inyección (1 a 5 Días Pos-vacunación)				
Dolor†	89.9	83.5	89.3	88.3
Inflamación†	40.0	28.8	47.8	36.0
Eritema†	34.0	25.6	34.1	29.3
Prurito	5.5	4.0	4.0	2.7
Contusiones	1.9	1.9	‡	‡
Masa	1.3	0.6	‡	‡
Hemorragia	1.0	0.7	1.0	2.0
Hematoma	0.9	0.6	3.7	4.7
Calor	0.8	0.5	0.7	1.7
Induración	0.8	0.2	2.0	1.0
Reacción	0.6	0.6	0.3	1.0
Reacciones Adversas Sistémicas (1 a 15 Días Pos-vacunación)				
Cefaléa	14.6	13.7	11.4	11.3
Pirexia	5.0	4.3	5.0	2.7
Náuseas	4.4	3.7	3.0	3.7
Mareo	3.0	2.8	0.7	0.7
Fatiga	2.3	2.1	0.0	2.7
Diarrea	1.2	1.0	0.3	0.0
Mialgia	1.0	0.7	0.7	0.7
Dolor orofaríngeo	1.0	0.6	2.7	0.7
Dolor abdominal superior	0.7	0.8	1.7	1.3
Infección del tracto respiratorio superior	0.1	0.1	0.3	1.0

*Los datos de las mujeres son del Protocolo 001 y los datos de las niñas son del Protocolo 009.

†Especifica una reacción adversa solicitada

‡No hay reportes de contusiones en el sitio de inyección o masa en niñas.

N=número de sujetos vacunados

Reacciones Adversas Sistémicas y en el Sitio de Inyección Solicitadas, en Estudios Clínicos de GARDASIL® 9

La temperatura y el dolor en el sitio de inyección, inflamación y eritema fueron reacciones solicitadas usando la vigilancia asistida por VRC durante los 5 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 durante los estudios clínicos. En la Tabla 3 se muestran la incidencia y gravedad de las reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de 5 días después de cada dosis de GARDASIL® 9.

Tabla 3: Evaluación Pos-dosis de Reacciones Adversas Solicitadas Sistémicas o en el Sitio de Inyección por Incidencia y Gravedad de Todos los Estudios Clínicos* (1 a 5 Días Posvacunación)



Reacción Adversa Sistémica Solicitada	Severidad	Dosis 1 N = 15,614 %	Dosis 2 N = 15,243 %	Dosis 3 N = 15,062 %	Cualquier Dosis N = 15,676 %
Temperatura	< 37,8 °C (100.0 °F)	97.1	97.4	96.9	92.5
	≥ 37,8 °C (100.0 °F) < 38,9 °C (102.0 °F)	2.5	2.3	2.5	6.3
	≥ 38,9 °C (102.0 °F) < 39,9 °C (103.8 °F)	0.3	0.3	0.5	1.1
	≥ 39,9 °C (103.8 °F) < 40,9 °C (105.6 °F)	0.1	0.1	0.1	0.2
	≥ 40,9 °C (105.6 °F)	0.0	0.0	0.0	0.0
Reacción adversa del sitio de inyección solicitada	Severidad	Dosis 1 N = 15,773	Dosis 2 N = 15,549	Dosis 3 N = 15,378	Cualquier dosis N = 15,776
Dolor	Leve	52.3	46.7	44.4	51.1
	Moderado	10.8	15.1	16.7	28.5
	Grave	0.6	1.4	2.1	3.5
Hinchazón†	Leve	9.6	14.7	17.9	24.8
	Moderado	1.7	3.7	4.6	7.3
	Grave	0.8	1.6	2.5	4.0
Eritema†	Leve	8.7	13.6	16.1	24.7
	Moderado	0.9	2.0	2.5	4.4
	Grave	0.2	0.5	1.1	1.7

*Datos de los Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009

†Intensidad de la inflamación y eritema medida por tamaño (pulgadas):

Leve = 0 a ≤1; Moderado = >1 a ≤2; Grave = >2.

N=Número de individuos con seguimiento de seguridad

Experiencia de Estudios Clínicos para GARDASIL® 9 en Mujeres Vacunadas Previamente con GARDASIL®

Un estudio clínico (Protocolo 006) evaluó la seguridad de GARDASIL® 9 en niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad que habían sido vacunadas previamente con 3 dosis de GARDASIL®. El intervalo de tiempo entre la última inyección de GARDASIL® y la primera inyección de GARDASIL® 9 varió de aproximadamente 12 a 36 meses. A las mujeres se les administró GARDASIL® 9 o solución salina placebo y la seguridad se evaluó usando vigilancia apoyada en VRC durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 o placebo salino en estas mujeres. Las mujeres que fueron monitoreadas incluyeron a 608 personas que recibieron GARDASIL® 9 y 305 personas que recibieron placebo salino. Pocas (0.5%) mujeres que recibieron GARDASIL® 9 descontinuaron debido a reacciones adversas. Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre las receptoras de GARDASIL® 9 con una frecuencia de al menos 1.0% y también con una frecuencia mayor que la observada entre las receptoras de placebo salino se muestran en la Tabla 4. En general, el perfil de seguridad fue similar entre las mujeres vacunadas con GARDASIL® 9 que fueron vacunadas previamente con GARDASIL® y aquellas que no habían sido expuestas a la vacunación contra VPH.

Tabla 4: Reacciones Adversas del Sitio de Inyección y Sistémicas Relacionadas con la Vacuna Reportadas con una Frecuencia ≥ 1% y Mayor que Placebo de Solución Salina para

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

GARDASIL® 9 en Niñas y Mujeres de 12 a 26 años que habían sido Vacunadas Previamente con GARDASIL®*

Reacción Adversa	GARDASIL® 9 (N=608) %	PLACEBO DE SOLUCIÓN SALINA (N=305) %
Reacciones Adversas en el Sitio de Inyección (1 a 5 Días Pos-vacunación)		
Dolor†	90.3	38.0
Inflamación†	49.0	5.9
Eritema†	42.3	8.5
Prurito	7.7	1.3
Hematoma	4.8	2.3
Reacción	1.3	0.3
Masa	1.2	0.7
Reacciones Adversas Sistémicas (1 a 15 Días Pos-vacunación)		
Cefaléa	19.6	18.0
Pirexia	5.1	1.6
Náuseas	3.9	2.0
Mareo	3.0	1.6
Dolor abdominal superior	1.5	0.7
Influenza	1.2	1.0

*Los datos para GARDASIL® 9 y Placebo son del Protocolo 006.

†Especifica una reacción adversa solicitada

N=número de sujetos vacunados

Experiencia de Estudios Clínicos para la Administración Concomitante de GARDASIL® 9 con Otras Vacunas

En estudios clínicos se evaluó la seguridad de GARDASIL® 9 administrada simultáneamente con otras vacunas.

Hubo un incremento en la hinchazón en el sitio de inyección reportada para GARDASIL® 9 cuando GARDASIL® 9 se administró simultáneamente con la Vacuna contra Difteria, Tétanos, Tosferina (componente, acelular) y Poliomiélitis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido) (dTdap-IPV), Vacuna de Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Tosferina Acelular Adsorbida (Tdap) y Vacuna de Polisacáridos Meningocócicos (Grupos A, C, Y y W- 135) Conjugada con Toxoide Diftérico, en comparación con la vacunación no simultánea. La mayoría de la inflamación en el sitio de inyección observada con la administración concomitante con otras vacunas se reportó como de intensidad leve a moderada.

Experiencia Post-comercialización

Las experiencias adversas post-comercialización fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, por lo tanto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

El perfil de seguridad de GARDASIL® 9 y de GARDASIL® es similar. La experiencia adversa post-comercialización con GARDASIL® es relevante para GARDASIL® 9 puesto que las vacunas son similares en cuanto a composición y contienen proteínas L1 de VPH de 4 de los mismos tipos de VPH.

GARDASIL® 9

Además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, se han reportado de forma espontánea las siguientes experiencias adversas durante el uso post-aprobación de GARDASIL® 9:

Trastornos del sistema nervioso: síncope a veces acompañado por movimientos tónico-clónicos.

Trastornos gastrointestinales: vómito.

GARDASIL®

Adicionalmente, se han reportado de forma espontánea las siguientes experiencias adversas post-comercialización para GARDASIL®:

Infecciones e infestaciones: celulitis.

Trastornos de sangre y sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo, y urticaria.

Trastornos del sistema nervioso: encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, escalofríos, malestar.

Interacciones:

Uso con Otras Vacunas

Los resultados de estudios clínicos indican que GARDASIL® 9 puede administrarse de manera simultánea (en un sitio de inyección distinto) con Menactra [Vacuna de Polisacáridos de Meningococos (Grupos A, C, Y y W-135) Conjugada con Toxoide Diftérico], Adacel [Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular (Tdap)], y Repevax [Difteria, Tétanos, Tosferina (componente, acelular) y Vacuna contra la Poliomiелitis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido) (dTdp-IPV).

Uso con Anticonceptivos Hormonales

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





En 7,269 mujeres (entre 16 a 26 años de edad, de los Protocolos 001 y 002), 60.2% usaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar las respuestas inmunes específicas de tipo a GARDASIL® 9.

Uso con Esteroides

Los tratamientos inmunosupresores, incluyendo radiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos, y corticosteroides (usados a dosis mayores que las fisiológicas), pueden reducir la respuesta inmune a las vacunas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

GARDASIL® 9 se debe administrar por vía intramuscular en 3 dosis individuales de 0.5 mL de acuerdo con el siguiente esquema:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Debe alentarse a los individuos para que se adhieran al esquema de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos se ha demostrado eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis dentro de un periodo de 1 año. La segunda dosis debe administrarse al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Todas las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de un año.

Alternativamente, en individuos de 9 a 14 años de edad, GARDASIL® 9 se puede administrar de acuerdo con un esquema de 2 dosis; la segunda dosis debe administrarse entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de vacuna es administrada antes de los 5 meses después de la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

El uso de GARDASIL®9 debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Método de administración

GARDASIL® 9 debe administrarse por vía intramuscular en la región deltoidea del brazo o en la zona anterolateral y superior del muslo.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

GARDASIL® 9 no se debe inyectar intravascularmente. No se ha estudiado ni la administración subcutánea ni la intradérmica. Estos métodos de administración no son recomendados.

Administración de GARDASIL® 9 en individuos Que Han Sido Vacunados Previamente con GARDASIL®.

Se recomienda que los individuos quienes recibieron la primera dosis de GARDASIL®9 completen el curso de la vacunación con GARDASIL®9.

No se realizaron estudios para GARDASIL 9 utilizando un régimen mixto (intercambiabilidad) de vacunas contra VPH.

Si se toma la decisión de administrar GARDASIL® 9 después de recibir 3 dosis de GARDASIL®, debe haber un intervalo de al menos 12 meses entre la terminación de la vacunación con GARDASIL® y el inicio de la vacunación con GARDASIL® 9.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 032020 rev 062021 allegado mediante radicado No. 20211201777
- Información para prescribir versión 032020 rev 062021 allegado mediante radicado No. 20211201777

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 4.0 del PGR del producto GARDASIL, se solicita al interesado aclarar los riesgos identificados y potenciales que se referencian en el formato de presentación ya que estos no aparecen reportados en el PGR presentado.

3.6.2. VAQTA ® 50 U VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A (PURIFICADA E INACTIVADA)

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20019145
Radicado : 20211175916
Fecha : 01/09/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición:

Cada mL contiene 50 U de Virus de Hepatitis A purificado e inactivado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Vaqta® está indicado para la vacunación contra la infección causada por el virus de la Hepatitis A.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias: Las personas que desarrollen síntomas que sugieran hipersensibilidad después de la inyección de VAQTA® no deben recibir ninguna inyección posterior de la vacuna.

Use con precaución en individuos sensibles al látex, ya que el tapón del vial contiene caucho de látex natural seco que puede causar reacciones alérgicas.

Si VAQTA® se utiliza en individuos con tumores malignos o en personas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor o que estén, de alguna forma, inmunocomprometidas, puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.

VAQTA® no tiene capacidad para prevenir la hepatitis causada por agentes infecciosos diferentes al virus de la hepatitis A. Debido al largo período de incubación de la hepatitis A (aproximadamente 20-50 días), es posible la presencia de una infección por hepatitis A no reconocida en el momento de administrar la vacuna. En esos individuos, la vacuna puede no prevenir la hepatitis A.

Como con cualquier otra vacuna, debe disponerse de los medios para el tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina, para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción anafilactoide o anafiláctica.

Se puede administrar VAQTA® por vía subcutánea si se lo considera clínicamente adecuado (por ejemplo, personas con desórdenes sanguíneos que presenten riesgo de hemorragia), aunque la cinética de la seroconversión es mas lenta para la primera dosis subcutánea de VAQTA® en comparación con los datos históricos de la administración intramuscular.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con VAQTA® puede no resultar en una respuesta protectora en todos los vacunados susceptibles.

Una infección aguda o una enfermedad febril pueden dar lugar a un aplazamiento en la utilización de VAQTA®, excepto cuando, según la opinión del médico, la no aplicación de la vacuna conlleva un riesgo mayor.

Reacciones adversas:

Estudios Clínicos

Niños – Entre los 12 Meses a 23 meses de edad

En cinco estudios clínicos combinados que incluyeron (Protocolos 043, 057, 066, 067 y 068) 4374 niños entre 12 a 23 meses de edad recibieron una o dos dosis de aproximadamente 25 U de VAQTA®. Fuera de los 4374 niños que recibieron VAQTA®, 3885 (el 88.8%) niños recibieron dos dosis de VAQTA®, con 1250 (el 32.2%) de estos niños recibiendo VAQTA® concomitantemente con otras vacunas. Los niños fueron monitoreados por reacciones adversas en el sitio de inyección y altas temperaturas durante un período de 5 días después de la vacunación y eventos adversos sistémicos durante un período de 14 días siguientes a la vacunación.

La reacción adversa en el sitio de inyección más frecuentemente reportada después de cualquier dosis de VAQTA® fue dolor/sensibilidad/inflamación en el sitio de inyección. Los datos a partir de tres de los cinco protocolos (066, 067 y 068) fueron combinados ya que estos tres estudios específicamente indujeron resultados sobre eritema, dolor/sensibilidad/inflamación e hinchazón del sitio de inyección diariamente del Día 1 al Día 5 posteriores a la vacunación, mientras que los protocolos 043 y 057, no.

Los eventos adversos sistémicos más comunes entre los receptores de VAQTA® sola o VAQTA® administrada concomitantemente con otras vacunas, fueron: Pirexia (fiebre $>37^{\circ}\text{C}$ o estado febril) e irritabilidad. Las tasas de todos los otros eventos adversos sistémicos fueron comparables entre receptores de VAQTA® sola y receptores de VAQTA® administrada concomitantemente con otras vacunas.

Los datos de los cinco protocolos fueron combinados como métodos similares para recolección de los eventos adversos sistémicos.

Los eventos adversos que fueron observados entre los receptores de VAQTA® sola o receptores de VAQTA® administrada concomitantemente con vacunas contra sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B a una frecuencia de al menos 1% e independientemente de su

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



causalidad, fueron listados en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Las clasificaciones de frecuencia son como siguen:
Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Eventos adversos en niños entre 12 – 23 meses de edad que recibieron VAQTA® sola (a las dos dosis)

Infecciones e Infestaciones

Común: Infecciones respiratorias altas; otitis media; nasofaringitis; rinitis; infección viral; laringotraqueobronquitis; gastroenteritis.

Desórdenes oculares

Común: Conjuntivitis

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: Rinorrea, tos, congestión nasal

Desórdenes gastrointestinales

Común: Diarrea; vómito; dentición

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Común: Pañalitis; erupción cutánea

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: dolor/sensibilidad/inflamación del sitio de inyección; eritema en el sitio de inyección, pirexia (fiebre $> 37^{\circ}\text{C}$ o estado febril, Días 1-14); hinchazón del sitio de inyección, irritabilidad.

Común: Fiebre $> 38.9^{\circ}\text{C}$, Oral (Días 1-5); moretones en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de inyección.

Eventos adversos en niños de 12 meses hasta 23 meses de edad en quienes se administró VAQTA® concomitantemente con vacunas contra sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular o haemophilus influenza B (Al menos una dosis)

Infecciones e infestaciones:

Común: Infección del tracto respiratorio superior, otitis media, nasofaringitis, infección viral, otitis, rinitis, laringotraqueobronquitis.

Desórdenes del metabolismo y nutrición

Común: Disminución del apetito

Acta No. 07 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Desórdenes del Sistema nervioso

Común: Llanto

Desórdenes oculares

Común: Conjuntivitis

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: Rinorrea, tos, congestión nasal, congestión respiratoria

Desórdenes gastrointestinales

Común: Diarrea, vómito

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo

Común: Erupción cutánea, pañalitis, erupción cutánea similar a sarampión/similar a rubéola.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: dolor/sensibilidad/inflamación del sitio de inyección; pirexia (fiebre $>37^{\circ}\text{C}$ o estado febril, Días 1-14); eritema en el sitio de inyección; hinchazón del sitio de inyección, irritabilidad.

Común: Fiebre $> 38.9^{\circ}\text{C}$, Oral (Días 1-5); moretones en el sitio de inyección.

Niños/Adolescentes –De los 2 a 17 años de edad

En estudios clínicos combinados que incluyeron 2595 niños (≥ 2 años de edad) y adolescentes sanos (incluyendo el Estudio Monroe de eficacia, estudio controlado con placebo en 1037 participantes), que recibieron una ó más dosis de aproximadamente 25 U de vacuna contra la hepatitis A, se monitoreó la fiebre y molestias locales durante un período de 5 días posteriores a la vacunación y molestias sistémicas durante un período de 14 días siguientes a la vacunación. Las molestias en el sitio de la inyección, generalmente leves y transitorias, fueron las molestias reportadas con mayor frecuencia. A continuación, se listan las molestias reportadas por el $>1\%$ de los sujetos, independientemente de su causalidad, en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Reacciones localizadas en el sitio de la inyección (por lo general leves y transitorias)

Dolor (18.7%); sensibilidad (16.8%); calor (8.6%); eritema (7.5%); inflamación (7.3%); equimosis (1,3%).

Sistémicas

Fiebre ($\geq 39^{\circ}\text{C}$, Oral) (3,1%); dolor abdominal (1,6%)

Aparato digestivo

Diarrea (1,0%); vómitos (1,0%).

Sistema nervioso/psiquiátricos

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Cefalea (2,3%).

Aparato respiratorio

Faringitis (1,5%); infección en las vías respiratorias superiores (1,1%); tos (1,0%).

Hallazgos de laboratorio

Se reportaron muy pocas anomalías de laboratorio y se incluyeron reportes aislados de pruebas de la función hepática elevada, eosinofilia y aumento de proteína en la orina.

Adultos – de los 18 Años de Edad y Mayores

En los estudios clínicos combinados que incluyeron 1.529 adultos sanos que recibieron una o más dosis de aproximadamente 50 U de la vacuna contra la hepatitis A, se monitoreó la fiebre y molestias locales durante un período de 5 días después de la vacunación y complicaciones sistémicas durante un período de 14 días después de la vacunación. Las molestias en el sitio de la inyección, generalmente leves y transitorias, fueron los trastornos reportados con mayor frecuencia. A continuación, se listan las molestias reportadas por el >1% de los sujetos, independientemente de su causalidad, en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Reacciones localizadas en el sitio de la inyección (por lo general leves y transitorias)

Sensibilidad (52,6%); dolor (51,1%); calor (17,3%); inflamación (13,6%); eritema (12,9%); equimosis (1,5%); dolor/molestia localizada (1,2%).

Sistémicas

Astenia/fatiga (3,9%); fiebre (>38°C, oral) (2,6%); dolor abdominal (1,3%).

Aparato digestivo

Diarrea (2,4%); náuseas (2,3%).

Sistema musculoesquelético

Mialgia (2,0%); dolor de brazo (1,3%); dolor de espalda (1,1%); rigidez (1,0%).

Sistema nervioso/psiquiátrico

Cefalea (16,1%).

Aparato respiratorio

Faringitis (2,7%); infección respiratoria superior (2,8%); congestión nasal (1,1%).

Sistema urogenital

Alteraciones menstruales (1,1%).

Las reacciones de hipersensibilidad, locales y/o sistémicas, que se registraron en < 1% de

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



La salud
es de todos

Minsalud

los niños, adolescentes o adultos en los estudios clínicos, independientemente de la causalidad incluyeron: prurito, urticaria y erupción.

Como con cualquier otra vacuna, existe la posibilidad de que la utilización de VAQTA® en poblaciones muy grandes pueda revelar reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos.

Estudio de Seguridad post-comercialización

En un estudio de seguridad post-comercialización, un total de 42.110 individuos de >2 años de edad recibieron 1 o 2 dosis de VAQTA®. No se identificaron eventos adversos serios relacionados con la vacuna. No hubo eventos adversos no-serios relacionados con la vacuna que hubiesen requerido visitas ambulatorias, con la excepción de diarrea/gastroenteritis en adultos con una tasa de presentación del 0,5%.

Experiencia post-comercialización

Se reportaron las siguientes reacciones adversas con el uso de la vacuna en venta.

Sistema nervioso

Muy raro: síndrome de Guillain-Barré, ataxia cerebelosa.

Sistema hemático y linfático

Muy raro: trombocitopenia

Interacciones:

Uso con otras vacunas

VAQTA® puede ser administrada concomitantemente con las vacunas contra la fiebre amarilla, fiebre tifoidea, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B. Los datos sobre el uso concomitante con otras vacunas son limitados.

Deben utilizarse sitios de inyección y jeringas separadas para la administración concomitante de vacunas inyectables.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, que asesora al Ministerio de Salud Pública de los Estados Unidos en políticas de vacunación), ha establecido que los datos limitados de estudios conducidos en adultos indican que la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis A con las vacunas contra la difteria, poliovirus (oral e inactivada), tétanos, contra la fiebre tifoidea por vía oral, cólera, encefalitis japonesa, rabia o fiebre amarilla, no disminuye la respuesta inmunológica a ninguna de las vacunas ni incrementa la frecuencia de los eventos adversos reportados. Los estudios indican que la

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





vacuna contra la hepatitis B puede administrarse con VAQTA®, sin afectar la inmunogenicidad ni incrementar la frecuencia de eventos adversos.

Uso con inmunoglobulina

En individuos que requieren ya sea profilaxis post-exposición ó protección combinada inmediata y a más largo plazo (ej. viajeros que deben viajar repentinamente a zonas endémicas), VAQTA® puede ser administrada concomitantemente con IG utilizando sitios y jeringas separados.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

No inyecte por vía intravenosa o intradérmica

VAQTA® es para uso de vía intramuscular. Para adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad el músculo deltoides es el sitio preferido para la inyección intramuscular. Para niños entre 12 y 23 meses de edad el área anterolateral del muslo es el sitio preferido para la inyección intramuscular. Ya que la inyección intramuscular resulta en una mejor respuesta inmunológica, VAQTA® puede ser administrada por vía subcutánea cuando sea clínicamente apropiado.

El esquema de vacunación consiste en una dosis primaria y una dosis de refuerzo administrada según los siguientes lineamientos:

Niños/Adolescentes – 12 Meses a 17 Años de Edad:

Los individuos de 12 meses a 17 años de edad deben recibir una dosis única de 0.5 ml de vacuna (aproximadamente 25 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 0.5 ml (aproximadamente 25 U) 6 a 18 meses después.

Adultos:

Los adultos de 18 años de edad y mayores deben recibir una dosis única de 1 ml de vacuna (aproximadamente 50 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 1 ml (aproximadamente 50 U) 6 a 18 meses después

Adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV, por sus siglas en inglés)

Los adultos infectados con HIV deben recibir una dosis única de 1 ml de vacuna (aproximadamente 50 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 1 ml (aproximadamente 50 U) 6 meses después.

Intercambiabilidad de la Dosis de Refuerzo

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Puede administrarse una dosis de refuerzo de VAQTA® entre los 6 a 12 meses siguientes de la dosis inicial de otras vacunas inactivadas contra la hepatitis A.

Uso con otras vacunas

VAQTA® puede ser administrada concomitantemente con las vacunas contra la fiebre amarilla, fiebre tifoidea, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B. Los datos sobre el uso concomitante con otras vacunas son limitados.

Deben utilizarse sitios y jeringas separados para la administración concomitante de vacunas inyectables.

Exposición confirmada o presunta al VHA (Virus de la Hepatitis A)/Viaje a zonas endémicas

Uso con inmunoglobulina

VAQTA® puede administrarse concomitantemente con IG (Inmunoglobulina) utilizando sitios y jeringas separados. El régimen de vacunación de VAQTA® debe seguir los lineamientos anteriores. Consultar la Información para Prescribir del fabricante de IG para determinar la dosificación apropiada. Debe administrarse una dosis de refuerzo de VAQTA® en el momento apropiado según lo mencionado anteriormente.

La vacuna debe ser utilizada tal como es provista; no requiere reconstitución.

Agitar bien antes de retirar y usar. Es necesario agitar por completo para mantener la suspensión de la vacuna.

Los productos de administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas extrañas y cambios en la coloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Después de agitarla exhaustivamente, VAQTA® es una suspensión blanca, ligeramente opaca.

Es importante utilizar jeringa y aguja estériles, separadas para cada individuo, para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 042014 Revisión Agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20211175916

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

- Información para prescribir versión 042014 Revisión Agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20211175916

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.3. HUMULIN® R SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 27191
Radicado : 20211187340
Fecha : 15/09/2021
Interesado : Eli Lilly

Composición:

Cada mL contiene 100 UI de Insulina Humana isófana (Origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Humulin® está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieran insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones:

Hipoglucemia.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa, a menos que forme parte de un programa de desensibilización.

Bajo ninguna circunstancia se deberá utilizar por vía intravenosa otra formulación de Humulin® que no sea Humulin® R.

Precauciones y advertencias:

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (soluble, isófana, mezcla), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Algunos pacientes tratados con insulina humana pueden requerir un cambio en la dosis con respecto a la utilizada con insulinas de origen animal. Si fuese necesario hacer algún ajuste éste podría producirse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio a insulina humana, han comunicado que los síntomas tempranos de alarma fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina animal previa. Los pacientes cuyo control glucémico esté muy mejorado, por ejemplo mediante pautas insulínicas intensificadas, pueden perder alguno o todos los síntomas de alarma de hipoglucemia; por ello, se les debe avisar convenientemente. Otros factores que pueden hacer que los síntomas de alarma iniciales de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados son diabetes de larga duración, afectación neurológica de origen diabético o fármacos como por ejemplo los beta bloqueantes. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la supresión del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; ambas situaciones son potencialmente letales.

El tratamiento con insulina humana puede producir la formación de anticuerpos, aunque los títulos de anticuerpos son inferiores a los producidos por insulinas animales purificadas.

Los requerimientos de insulina pueden cambiar significativamente en presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria y en presencia de deterioro renal o hepático.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a una enfermedad o a alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes cambian la intensidad de su actividad física o modifican su dieta habitual.

Combinación de insulina humana con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia cardiaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas e insulina humana. Si se utiliza ésta combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes.

Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinedionas si aparece cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Instrucciones de uso y manipulación

Para evitar la posible transmisión de enfermedad, cada inyector (dispositivo) debe ser utilizado por un solo paciente, incluso si se cambia la aguja.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o si piensan quedarse embarazadas.

Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud en general, son esenciales en mujeres embarazadas con diabetes.

Las pacientes con diabetes durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta, como el conducir automóviles o manejar maquinaria.

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina.

En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

La alergia sistémica, que es muy rara ($<1/10.000$) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo. En el caso poco frecuente de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización.

La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente ($1/1.000$ a $<1/100$).

Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

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

Interacciones:

Se sabe que una serie de medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta2 (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes betabloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

Vía de administración:

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Intravenosa
Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ser determinada por el médico de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Población pediátrica
No se dispone de datos.

Forma de Administración

Humulin® R debe ser administrada por inyección subcutánea. También puede ser administrada por vía intravenosa. Humulin N y Humulin 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® R y Humulin ® N: Se puede administrar Humulin ® N en combinación con Humulin R

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17) allegado mediante radicado No. 20211187340
- Información para prescribir versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17) allegado mediante radicado No. 20211187340

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

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





3.6.4 ENTEROGERMINA PLUS

Expediente : 20078798
Radicado : 20201150751 / 20211174570 / 20211210355
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 4000 millones de unidades de Esporas de *Bacillus clausii*

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.
Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Ha habido informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* quienes a su vez están inmunocomprometidos o están hospitalizados debido a una enfermedad grave. ENTEROGERMINA® debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre el uso de probióticos, incluido ENTEROGERMINA, en mujeres embarazadas. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de ENTEROGERMINA es seguro o no durante el embarazo. ENTEROGERMINA se debe usar durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el feto.

Lactancia

Se dispone de datos limitados sobre la presencia de ENTEROGERMINA en la leche materna, la producción de leche, o los efectos en el lactante amamantado. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de ENTEROGERMINA es seguro o no durante la lactancia. ENTEROGERMINA se debe usar durante la lactancia únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el niño amamantado.

Reacciones adversas:

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Dosificación y Grupo etario:

- Infantes y niños: 1 frasco al día. (4000 millones: 4 millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día).
- Adultos: 1 frasco al día. (4000 millones: 4 millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día).

Ingerir el contenido del frasco directamente o diluirlo en agua o en otras bebidas (ej. Leche, té o jugo de naranja).

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008329 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCSI V3 LRC 12- Marzo - 2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201150751
- Información para prescribir Versión CCSI V3 LRC 12- Marzo – 2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201150751

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.6.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora el interesado no da respuesta satisfactoria al auto por cuanto la información adicional allegada tiene las mismas limitaciones metodológicas de la solicitud inicial. El estudio con mayor tamaño de muestra (3178 pacientes) es un estudio abierto, observacional sin grupo control que permite algunas conclusiones sobre seguridad, pero no sobre eficacia; otros estudios son de reducido tamaño de muestra y desenlaces de discutible relevancia clínica. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud de ampliación de indicación para incluir *“Coadyuvante en el manejo de la diarrea”*.

La Sala recomienda aprobar la renovación con la siguiente información:

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 4000 millones de unidades de Esporas de *Bacillus clausii*

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Ha habido informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* quienes a su vez están inmunocomprometidos o están hospitalizados debido a una enfermedad grave. ENTEROGERMINA® debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico.

Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Embarazo

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Se dispone de datos limitados sobre el uso de probióticos, incluido ENTEROGERMINA, en mujeres embarazadas. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de ENTEROGERMINA es seguro o no durante el embarazo. ENTEROGERMINA se debe usar durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el feto.

Lactancia

Se dispone de datos limitados sobre la presencia de ENTEROGERMINA en la leche materna, la producción de leche, o los efectos en el lactante amamantado. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de ENTEROGERMINA es seguro o no durante la lactancia. ENTEROGERMINA se debe usar durante la lactancia únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el niño amamantado.

Reacciones adversas:

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- Infantes y niños: 1 frasco al día. (4000 millones: 4 millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día).
- Adultos: 1 frasco al día. (4000 millones: 4 millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día).

Ingerir el contenido del frasco directamente o diluirlo en agua o en otras bebidas (ej. Leche, té o jugo de naranja).

Condición de venta: Venta libre

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Norma farmacológica: 8.1.13.0.N10

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

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

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

3.6.5 Ig VENA 1 g/20 ml

Expediente : 19945794
Radicado : 20201156705 / 20211187114 / 20211204946
Fecha : 07/10/2021
Interesado : Kedrion de Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l:
 - Síndrome de Wiskot-Aldrich
 - Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - Después de trasplante de médula ósea

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN).

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana) o cualquiera de los excipientes. Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IVig pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de Ig Vena.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IVig. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IVig administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Ig Vena contiene maltosa y sodio

Ig Vena contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz. Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Ig Vena o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. Este producto farmacéutico contiene aproximadamente 69 mg de sodio por litro. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.

Acta No. 07 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.

Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

Náuseas

Debilidad generalizada, fatiga, fiebre

Dolor muscular

Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Meningitis no infecciosa

Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos

Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal

Estado de confusión

Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad

Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón

Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez

Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos

Vómito, diarrea, dolor abdominal

Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva

Acta No. 07 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
Falla renal repentina
Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general
Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser mas susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Ig Vena contiene maltosa y sodio

Ig Vena contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz. Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Ig Vena o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. Este producto farmacéutico contiene aproximadamente 69 mg de sodio por litro. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología:

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM):

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas. El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación		Dosis		Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución				
Síndromes inmunodeficiencia primaria	de	dosis entre 0,4 y 0,8 g/kg	inicial: 0,4 y	cada 3 - 4 semanas
		Dosis entre 0,2 y 0,8 g/kg	de mantenimiento:	
Inmunodeficiencia secundaria		entre 0,2 y 0,4 g/kg	y	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación				
Trombocitopenia primaria	inmune	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día		el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días. Durante 2-5 días

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Cada 2-4 semanas
	o	o
	2 g/kg	Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica: La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

-Ig VENA debe administrarse mediante infusión intravenosa a una tasa inicial de 0,46 - 0,92 ml/kg/hora (10-20 gotas por minuto) durante 20 a 30 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración podría aumentarse gradualmente a un máximo de 1,85 ml/kg/hora (40 gotas/minuto)

-En pacientes PID que toleran la velocidad de infusión de 0,92 ml/kg/hr, la tasa de administración puede aumentarse gradualmente a 2 ml/kg/hr, 4 ml/kg/hr, hasta un máximo de 6 ml/kg/hr, cada 20-30 minutos y sólo si el paciente tolera la infusión.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

En general, dosis y velocidades de infusión tienen que ser adaptados individualmente según las necesidades del paciente. En función del peso corporal, la dosis y la aparición de reacciones adversas, el paciente puede no alcanzar el máximo de infusión de velocidad. En caso de reacciones adversas, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y debe ser reanudado en la correspondiente velocidad de perfusión para el paciente.

Poblaciones especiales

En pacientes pediátricos (0-18 años) y ancianos (mayores de 64 años), la tasa inicial de administración debe ser de 0,46 - 0,92 ml/kg/hr (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Si bien tolerada y considerando paciente condiciones clínicas, la tasa se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1,85 ml/kg/hr (40 gotas/minuto).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009066 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto IgVena_PIL_CO_19_Rev00 allegado mediante Radicado No. 20211187114

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l:
- Síndrome de Wiskot-Aldrich
- Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN).

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana) o cualquiera de los excipientes. Pacientes con deficiencia de IgA ($< 0,05$ g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IVig pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de Ig Vena.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IVig. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IVig administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Ig Vena contiene maltosa y sodio

Ig Vena contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz. Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Ig Vena o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. Este producto farmacéutico contiene aproximadamente 69 mg de sodio por litro. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.

Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.

Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso postcomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

Náuseas

Debilidad generalizada, fatiga, fiebre

Dolor muscular

Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Meningitis no infecciosa

Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos

Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal

Estado de confusión

Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad

Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón

Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez

Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos

Vómito, diarrea, dolor abdominal

Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva

Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética

Falla renal repentina

Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general

Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser mas susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Interacciones:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Acta No. 07 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Ig Vena contiene maltosa y sodio

Ig Vena contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz. Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Ig Vena o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. Este producto farmacéutico contiene aproximadamente 69 mg de sodio por litro. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología:

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM):

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.
El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación		Dosis		Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución				
Síndromes de inmunodeficiencia primaria		dosis entre 0,8 y 0,8 g/kg	inicial: 0,4 y	cada 3 - 4 semanas
		Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg		
Inmunodeficiencia secundaria		entre 0,2 y 0,4 g/kg		cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación				
Trombocitopenia primaria	inmune	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día		el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días.
Síndrome de Guillain Barré		0,4 g/kg/día		Durante 2-5 días
Enfermedad de Kawasaki		2 g/kg		Durante 5 días
Polineuropatía desmielinizante crónica (CIDP)	inflamatoria	Dosis inicial: 2 g/kg		En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
				En dosis divididas durante 2-5 días

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis de mantenimiento:	Cada 3 semanas durante 1-2 días
	1 g/kg	
	Dosis inicial:	Durante 2-5 días consecutivos
	2 g/kg	

Dosis de mantenimiento:	Cada 2-4 semanas
1 g/kg	
o	o
2 g/kg	Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica: La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

-Ig VENA debe administrarse mediante infusión intravenosa a una tasa inicial de 0,46 - 0,92 ml/kg/hora (10-20 gotas por minuto) durante 20 a 30 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración podría aumentarse gradualmente a un máximo de 1,85 ml/kg/hora (40 gotas/minuto)

-En pacientes PID que toleran la velocidad de infusión de 0,92 ml/kg/hr, la tasa de administración puede aumentarse gradualmente a 2 ml/kg/hr, 4 ml/kg/hr, hasta un máximo de 6 ml/kg/hr, cada 20-30 minutos y sólo si el paciente tolera la infusión.

En general, dosis y velocidades de infusión tienen que ser adaptados individualmente según las necesidades del paciente. En función del peso corporal, la dosis y la aparición de reacciones adversas, el paciente puede no alcanzar el máximo de infusión de velocidad. En caso de reacciones adversas, la infusión debe

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

interrumpirse inmediatamente y debe ser reanudado en la correspondiente velocidad de perfusión para el paciente.

Poblaciones especiales

En pacientes pediátricos (0-18 años) y ancianos (mayores de 64 años), la tasa inicial de administración debe ser de 0,46 - 0,92 ml/kg/hr (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Si bien tolerada y considerando paciente condiciones clínicas, la tasa se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1,85 ml/kg/hr (40 gotas/minuto).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto IgVena_PIL_CO_19_Rev00 allegado mediante Radicado No. 20211187114.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada del producto IG VENA 1 G / 20 ML se considera que:

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

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

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. HYPER HEP ® B

Expediente : 20055505
Radicado : 20181220068 / 20191109247 / 20211232028
Fecha : 03/11/2021
Interesado : Grifols Therapeutics LLC.

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada mL de solución contiene 220 UI de inmunoglobulina humana con anticuerpos hepatitis B

Forma farmacéutica: Solución Inyectable Intramuscular

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.11 SEMNNIMB, en el sentido de corregir la versión del inserto aprobado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.11 SEMNNIMB, en el sentido de indicar que se aprueba el Inserto versión 3054785 (Rev. Mayo 2019), allegado mediante escrito No. 20191109247 del 10 de junio de 2019.

Siendo las 16:00 del día 22 de abril de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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

