

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 20 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA DEL 08, 09, 10, 11, 12, 16 Y 22 DE JULIO DE 2024
TRAMITES PRIORIZADOS TRIBUNAL CUNDINAMARCA PARTE 3

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos 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
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 19 de 2024 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. GIVLAARI® 189 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente :20211712
Radicado :20211192224 / 2021127416 / 20211258075 / 20231238318
Fecha :06/09/2023
Interesado : Celnova Pharma Colombia S.A.S

Composición:

Cada ml de solución contiene givosirán sódico equivalente a 189 mg de givosirán.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

GIVLAARI® está indicado para el tratamiento de la porfiria hepática aguda (PHA) en adultos y adolescentes a partir de 12 años

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023005732 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211192224 y alcances 2021127416 / 20211258075 / 20231238318 se presenta respuesta al Auto No. 2023005732 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 numeral 3.1.1.1. de la SEMNNIMB en el que se recomendó requerir al interesado para: “1) *Explicar las razones por las cuales propone el medicamento a menores de 18 años, grupo etario que no fue incluido en el estudio clínico.* 2) *Precisar la indicación acorde con las características de los pacientes incluidos en el estudio pivotal y quiénes podrían tener un real beneficio dada la diversidad de presentación y frecuencia de los cuadros clínicos.* 3) *Actualizar la información de los eventos adversos encontrados y su impacto*

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en la última evaluación de los estudios de seguimiento. 4) Explicar cuáles fueron los posibles precipitantes que desencadenaron los ataques de porfiria hepática aguda en el estudio pivotal. 5) Precisar cuáles medidas de prevención de las crisis se tuvieron en cuenta en el estudio pivotal (como evitación de precipitantes y aumento de ingesta de carbohidratos) y cuál fue el cumplimiento de las mismas; para el medicamento givosirán sódico en solución inyectable 189 mg/ml (Givlaari®) en la indicación “tratamiento de la porfiria hepática aguda (PHA) en adultos y adolescentes a partir de 12 años”.

En la respuesta al Auto el interesado justifica el grupo etario desde 12 años con base en modelamiento farmacocinético y reconoce que *“a pesar de los esfuerzos operativos dedicados para inscribir a pacientes adolescentes (de 12 años en adelante) en el estudio pivotal de Fase 3 (ALN-AS1-003) ENVISION, no se inscribió a ninguno debido a la rareza de esta subpoblación; por lo tanto, no se generaron datos clínicos en la población adolescente a partir del estudio ENVISION”*. Adicionalmente, presenta el informe un caso de un menor de 13 años tratado con el medicamento e informa que tiene el compromiso con EMA de llevar a cabo el estudio de observación global llamado ELEVATE, el cual está en curso, ha incluido a dos adolescentes y no cuenta con fecha de finalización.

Al segundo cuestionamiento no propone cambios en la indicación, justifica que el medicamento givosirán debería estar disponible para su uso en pacientes que presenten signos y síntomas clínicos de PHA según lo determinado por su médico tratante, en lugar de basarse en características específicas como un umbral numérico para ataques históricos; dado que *“el requisito mínimo de ataques para la inscripción en el estudio se basó en estrategias de enriquecimiento para asegurar que los estudios pudieran detectar una diferencia entre el givosirán y el placebo en el punto final compuesto de ataques de porfiria si este estuviera presente”*.

En el tercer cuestionamiento adjunta información actualizada de los eventos adversos en los estudios, evidencian en pacientes *“proporciones $\geq 15\%$ de náuseas, reacción en el lugar de la inyección (RLI), fatiga, nasofaringitis, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto urinario (ITU). Entre los estudios, un total de 3 pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el givosirán. No hubo fallecimientos de pacientes. Después de la presentación inicial, los estudios clínicos ALN-AS1-002 y ALN-AS1-003 se completaron el 04 de noviembre de 2021 y el 31 de mayo de 2021, respectivamente. El perfil general de beneficio-riesgo siguió siendo favorable, sin nuevas señales de seguridad verificadas”*.

Al cuarto cuestionamiento explica que los posibles precipitantes que desencadenaron los ataques de porfiria hepática aguda en el estudio pivotal, podrían ser factores inductores que aumentan la producción de hemo en el hígado, determina que *“los posibles factores que pueden precipitar ataques agudos incluyen hormonas sexuales, en particular la progesterona, medicamentos que inducen el citocromo P450, enfermedades agudas o infecciones, estrés físico o psicológico, consumo excesivo de alcohol, uso de tabaco y privación calórica”*. Sin embargo, los investigadores aclaran que en el estudio ENVISION en la población pacientes seleccionados, los ataques a menudo no están asociados con desencadenantes identificables; por lo tanto, puede resultar difícil identificar cuáles son los factores que desencadenaron los ataques en pacientes específicos.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por último, sobre las medidas de prevención de las crisis se tuvieron en cuenta en el estudio pivotal (como evitación de precipitantes y aumento de ingesta de carbohidratos) y cuál fue el cumplimiento de las mismas, informa que *“todos los pacientes fueron seguidos de cerca mensualmente durante toda la duración del estudio y fueron gestionados de acuerdo con el estándar de atención para pacientes con porfiria aguda hepática”*, así como otras medidas para evitar cambios de horarios de dosificación, uso de otros medicamentos, llevar un diario, uso de medicamentos específicos en aquellos pacientes con ataques asociados con el ciclo menstrual, entre otras consideraciones.

La Sala considera que la evidencia disponible permite concluir que givosirán produce una disminución en el número de crisis en pacientes adultos con porfiria hepática aguda que han tenido más de cuatro episodios en el año anterior; por tanto, recomienda aprobar con la siguiente información así:

Composición:

Cada ml de solución contiene givosirán sódico equivalente a 189 mg de givosirán.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicación

GIVLAARI® está indicado en pacientes adultos con porfiria hepática aguda (PHA) que han presentado en el año anterior al menos cuatro crisis que requieran hospitalización, atención de urgencias o administración de hemina intravenosa. Este medicamento no está indicado para el tratamiento de crisis agudas.

La continuidad del tratamiento con givosirán deberá evaluarse a los 12 meses y se continuará si se ha producido una reducción en la tasa de crisis anualizada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave (p. ej., anafilaxia) al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección Fórmula Cualitativa-cuantitativa.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con subtipos de PHA distintos de la porfiria intermitente aguda (PIA)

Los datos de seguridad y eficacia en pacientes con subtipos de PHA distintos de la PIA (Coproporfirina hereditaria [CPH], porfiria variegata [PV] y porfiria por deficiencia de ALA dehidratasa [PDA]) son limitados (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Esto debe tenerse en cuenta a la hora de valorar el riesgo-beneficio en estos subtipos poco frecuentes de PHA.

Reacción anafiláctica

En los estudios clínicos, la anafilaxia se produjo en un paciente que tenía antecedentes de asma alérgica y atopía (ver sección Reacciones Adversas). Se deben controlar los signos

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y síntomas de la anafilaxia. Si ésta se produce, la administración de este medicamento debe interrumpirse de inmediato e iniciar el tratamiento médico adecuado.

Elevación de los niveles de transaminasas

Se han observado elevaciones de los niveles de transaminasas en pacientes tratados con givosirán. Las elevaciones de las transaminasas se produjeron principalmente ente 3 y 5 meses después del inicio del tratamiento (ver sección Reacciones Adversas). También, se deben realizar análisis de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Dichos análisis deben repetirse con frecuencia mensual durante los primeros 6 meses de tratamiento y, a partir de entonces, según la indicación clínica. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir o suspender el tratamiento en el caso de elevaciones de los niveles de transaminasas clínicamente significativas. En caso de una mejora posterior en los niveles de transaminasas, se debe considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento a una dosis de 1,25 mg/kg tras su interrupción (ver sección Posología/dosificación -Modo de Administración). Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de las dosis bajas, en particular en pacientes que ya han sufrido elevaciones de las transaminasas. No hay datos sobre el aumento secuencial de la dosis de 1,25 mg/kg a 2,5 mg/kg tras la interrupción por elevaciones de los niveles de transaminasas (ver sección Reacciones Adversas).

Efectos en la función renal

Se han informado aumentos de los niveles séricos de creatinina y disminuciones de la FGe durante el tratamiento con givosirán. En el estudio controlado con placebo, la mediana de aumento de la creatinina en el mes 3 fue de 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl) y se resolvió o se estabilizó en el mes 6 con un tratamiento continuo mensual con 2,5 mg/kg de givosirán. Se ha observado progresión de la insuficiencia renal en algunos pacientes con nefropatías ya existentes. Se requiere hacer un seguimiento exhaustivo de la función renal en esos casos.

Aumento de homocisteína en sangre

Los niveles de homocisteína en sangre pueden aumentar en pacientes con AHP, deficiencias de vitaminas o enfermedad renal crónica. Durante el tratamiento con givosirán, se han observado aumentos en los niveles de homocisteína en sangre en comparación con los niveles antes del tratamiento (ver sección Reacciones Adversas). Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones de la homocisteína en sangre durante el tratamiento con givosirán. Se recomienda medir los niveles de homocisteína en sangre antes de iniciar el tratamiento y controlar los cambios durante el tratamiento con givosirán. En pacientes con niveles elevados de homocisteína, considerar la suplementación con vitamina B6.

Excipientes

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

Reacciones adversas:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con givosirán son reacciones en el lugar de inyección (36%), náuseas (32,4%) y cansancio (22,5%). Las reacciones adversas que se dieron tras la interrupción del tratamiento fueron niveles elevados de transaminasas (0,9%) y reacción anafiláctica (0,9%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentaron como términos preferidos de MedDRA bajo la clasificación de órganos del sistema (SOC) MedDRA por frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad. La frecuencia de las reacciones adversas se expresa según las categorías siguientes:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco Frecuente
	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Frecuente
Trastornos hepato biliares	Elevación de los niveles de transaminasas	Muy Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea ^a	Muy Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Disminución de la velocidad de filtración glomerular ^b	Muy Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección	Muy Frecuente
	Cansancio	Muy Frecuente
Investigaciones	Aumento de homocisteína en sangre ^c	Frecuente

^a Incluye prurito, eccema, eritema, erupción cutánea, erupción prurítica, urticaria.

^b Incluye aumento del nivel de creatinina en sangre, disminución de la velocidad de filtración glomerular, insuficiencia renal crónica (disminución de la FGe), insuficiencia renal.

^c Incluye homocisteína en sangre anormal, hiperhomocisteinemia, aumento de homocisteína en sangre.

Descripción de algunas reacciones adversas

Análisis de la función renal

En el estudio controlado con placebo, 7 pacientes (14,6%) tratados con givosirán y un paciente (2,2%) tratado con placebo tuvieron un aumento del nivel de alanina aminotransferasa (ALT) de más del triple del LSN. En 5 pacientes tratados con givosirán,

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

las elevaciones de los niveles de transaminasas se resolvieron con una administración ininterrumpida a 2,5 mg/kg. Según el protocolo, un paciente (con porfiriavariegata) con un nivel de ALT superior a 8 veces el LSN suspendió el tratamiento y un paciente con un nivel de ALT superior a 5 veces el LSN interrumpió el tratamiento y reanudó la administración a 1,25 mg/kg. Las elevaciones de los niveles de ALT de ambos pacientes se resolvieron.

Reacciones en el lugar de inyección

En estudios clínicos abiertos y controlados por placebo, se han informado reacciones en el lugar de inyección en el 36% de los pacientes que, en general, han sido de leves a moderadas, transitorias en su mayoría y se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas informados con mayor frecuencia incluyeron eritema, dolor y prurito. Las reacciones en el lugar de inyección se produjeron en el 7,8% de las inyecciones y no dieron como resultado la suspensión del tratamiento. Tres pacientes (2,7%) presentaron reacciones de recuerdo de eritema únicas y transitorias en un lugar de inyección anterior con una administración de dosis posterior.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos controlados por placebo y abiertos, 1 de 111 pacientes con PHA (0,9%), desarrolló anticuerpos antifármaco (ADA) asociados al tratamiento durante el tratamiento con givosirán. Los valores de ADA fueron bajos y transitorios, sin evidencia de efecto sobre los perfiles de eficacia clínica, de seguridad, de farmacocinética o farmacodinámica del medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Interacciones:

En un estudio clínico de interacción farmacológica, givosirán produjo una reducción de baja a moderada en la actividad de determinadas enzimas del CYP450 en el hígado y, por tanto, aumentó la exposición a plasma:

- CYP1A2: aumento de 1,3 veces en la $C_{máx}$ y aumento de 3,1 veces en el $AUC_{0-\infty}$ de cafeína
- CYP2D6: aumento de 2,0 veces en la $C_{máx}$ y aumento de 2,4 veces en el $AUC_{0-\infty}$ de dextrometorfano
- CYP2C19: aumento de 1,1 veces en la $C_{máx}$ y aumento de 1,6 veces en el $AUC_{0-\infty}$ de omeprazol
- CYP3A4: aumento de 1,2 veces en la $C_{máx}$ y aumento de 1,5 veces en el $AUC_{0-\infty}$ de midazolam
- CYP2C9: sin efecto en la exposición a losartán

Se recomienda tener precaución a la hora de administrar productos farmacéuticos que sean sustratos de CYP1A2 o CYP2D6 durante el tratamiento con GIVLAARI®, dado que este medicamento puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico o alterar sus perfiles

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de acontecimientos adversos. Considere reducir las dosis de sustratos de CYP1A2 o CYP2D6 según el etiquetado del producto autorizado

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

La terapia se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la porfiria.

Posología

La dosis recomendada de GIVLAARI® es 2,5 mg/kg una vez al mes mediante inyección subcutánea. La dosis depende del peso corporal real. La dosis del paciente (en mg) y el volumen (en ml) se deben calcular de la siguiente manera:

$\text{Peso corporal del paciente (kg)} \times \text{dosis (2,5 mg/kg)} = \text{cantidad total (mg) del medicamento que se debe administrar.}$

$\text{Cantidad total (mg) dividida por la concentración del frasco ampolla (189 mg/ml)} = \text{volumen total de medicamento (ml) que se debe inyectar.}$

Dosis omitida

Si se omite una dosis, el medicamento se debe administrar lo antes posible. La administración se debe reanudar a intervalos mensuales tras la administración de la dosis omitida

Modificación de la dosis ante reacciones adversas

En los pacientes con elevaciones de las transaminasas clínicamente relevantes, a los que se interrumpe la administración de la dosis y, posteriormente, se observa una mejora de los niveles de transaminasas, podría considerarse reanudar la dosis a 1,25 mg/kg una vez al mes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N280 “Se acepta para el manejo preventivo de las crisis de porfiria hepática aguda (PHA)”.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACION
A16AX16	GIVOSIRÁN SÓDICO	SOLUCIÓN INYECTABLE	GIVOSIRÁN SÓDICO EQUIVALENTE A 189 MG / 1 ML (VIAL/1 ML)

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,1 del producto GIVLAARI® 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.

Así mismo, la Sala no recomienda la declaración de nueva entidad química con protección de la información no divulgada para el producto de la referencia, dado que la molécula que ejerce la actividad terapéutica es un análogo biológico natural para el que no aplica el Decreto 2085 de 2002.

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.

3.1.1.2. URITOS® IMIDAFENACINA 0,1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente :20213374
Radicado :20211214640 / 20231330797
Fecha :14/12/2023
Interesado : FAES FARMA COLOMBIA S.A.S.,

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0,1 mg de Imidafenacina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento en adultos de la sintomatología asociada al síndrome de vejiga hiperactiva: urgencia urinaria, aumento de la frecuencia de micción e incontinencia urinaria de urgencia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023010571 emitido mediante Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4., con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20211214640 y alcance 20231330797 se presenta respuesta al Auto No. 2023010571 emitido mediante Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4., en el que se recomendó hacer requerimientos de PGR *para el medicamento* imidafenacina en tabletas recubiertas por 0,1 mg (URITOS®) en la indicación *“tratamiento en adultos de la sintomatología asociada al síndrome de vejiga hiperactiva: urgencia urinaria, aumento de la frecuencia de micción e incontinencia urinaria de urgencia”*.

Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0,1 mg de Imidafenacina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento en adultos de la sintomatología asociada al síndrome de vejiga hiperactiva: urgencia urinaria, aumento de la frecuencia de micción e incontinencia urinaria de urgencia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Pacientes con retención urinaria: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción de la vejiga por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con oclusión de la región pilórica/duodenal/intestinal o íleo paralítico: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción y la motilidad de los músculos lisos gastrointestinales por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con disminución de la motilidad y tensión muscular gastrointestinal: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción y la motilidad de los músculos lisos gastrointestinales por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado: los síntomas podrían agravarse debido a un aumento de la presión intraocular causado por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con miastenia gravis: los síntomas podrían agravarse debido a una disminución del tono muscular por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con cardiopatía grave: los síntomas podrían agravarse, ya que se han observado registros electrocardiográficos anormales, incluyendo extrasístoles.
- Pacientes con demencia o disfunción cognitiva que no son capaces de reconocer claramente los síntomas de vejiga hiperactiva.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Antes de iniciar el tratamiento con URITOS®, los síntomas clínicos de los pacientes deben ser confirmados con una adecuada anamnesis y diagnóstico por exclusión de otras enfermedades con síntomas similares, incluyendo infección del tracto urinario, cálculos renales y neoplasias del tracto urinario inferior, como cáncer de vejiga y cáncer de próstata.

En pacientes con vejiga hiperactiva complicada con enfermedades obstructivas del tracto urinario inferior, incluyendo la hipertrofia prostática benigna, se debe priorizar el tratamiento de las complicaciones.

En pacientes con enfermedad obstructiva del tracto urinario inferior, incluida la hiperplasia prostática benigna, el volumen de la orina residual debe medirse antes del tratamiento con imidafenacina, así como realizar pruebas complementarias en caso necesario. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento, prestando especial atención al aumento del volumen de orina residual.

URITOS® 0,1 mg comprimidos recubiertos con película deben ser administrado con precaución en pacientes con:

- Disuria: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina
- Arritmias: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina
- Insuficiencia hepática: podría dar lugar a reacciones adversas ya que imidafenacina se metaboliza principalmente en el hígado.
- Insuficiencia renal: la excreción renal podría verse retrasada.
- Demencia o disfunción cognitiva: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Síntomas parkinsonianos o trastorno cerebrovascular: los síntomas podrían agravarse o podrían aparecer síntomas psicóticos.
- Colitis ulcerosa: podría aparecer megacolon tóxico.
- Hipertiroidismo: la excitación simpática, incluida la taquicardia, podría agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina.

Embarazo

No hay evidencia suficiente relativa al uso de imidafenacina en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales han mostrado transferencia de imidafenacina al feto a través la placenta.

No debe utilizarse URITOS® durante el embarazo.

Lactancia

Estudios realizados en animales han mostrado excreción de imidafenacina en la leche materna.

URITOS® no debe utilizarse durante la lactancia. En caso de que su administración sea inevitable, se deberá discontinuar la lactancia materna durante el tratamiento con imidafenacina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Imidafenacina puede inducir trastornos de acomodación del ojo, incluyendo fotofobia, visión borrosa y anomalías oculares por lo que el manejo de maquinaria o conducción debería realizarse con precaución.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los estudios realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 1607 pacientes con vejiga hiperactiva. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron anomalías en las pruebas de laboratorio, sed/boca seca, estreñimiento, fotofobia, visión borrosa, somnolencia y malestar estomacal.

Así mismo, en la vigilancia posterior a su comercialización en 6094 pacientes con vejiga hiperactiva, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron anomalías en las pruebas de laboratorio, sed/boca seca y estreñimiento.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas observadas. Se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (grupos SOC) MedDRA y la frecuencia de incidencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia			Frecuencia no conocida*
	≥5%	≥0.1% - <5%	≤0.1%	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Hipertrigliceridemia Hipertransaminasemia Anemia Leucopenia Trombocitopenia Hiperuricemia Aumento LDH Edema		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia Anorexia		
Trastornos psiquiátricos			Alucinaciones/Delirium	
Trastornos del sistema nervioso		Somnolencia Cefalea Disgeusia Mareo	Entumecimiento	
Trastornos oculares		Fotofobia Visión borrosa Disconfort ocular Xeroftalmia Astenopia Edema palpebral Diplopia	Glaucoma	
Trastornos cardiacos		Palpitaciones Extrasístoles		Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Taquicardia ventricular
Trastornos vasculares		Hipertensión Edemas		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor faringolaríngeo Tos Garganta seca Ronquera		
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca Estreñimiento	Dolor estomacal/abdominal Disconfort abdominal Nausea Distensión abdominal Diarrea		Íleo paralítico

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Dispepsia Gastritis Vómitos Labios secos Heces anormales Estomatitis		
Trastornos hepato biliares		Aumento de γ -GTP Aumento de ALP Aumento de AST (GOT) Aumento de ALT (GTP) Hiperbilirrubinemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción cutánea Piel seca		
Trastornos renales y urinarios		Orina residual Hematuria Leucocituria Disuria Infecciones del tracto urinario (cistitis, pielonefritis, etc.) Proteinuria Creatinina aumentada	Retención urinaria	
Trastornos generales		Malestar Dolor torácico Dolor de espalda Sensación de debilidad		

*No puede estimarse a partir de los datos disponibles

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:

- **Fármacos que inhiban la enzima CYP3A4 (itraconazol, eritromicina, claritromicina, etc.):** imidafenacina es metabolizada principalmente por la enzima CYP3A4, por lo que su metabolismo podría verse inhibido.
- **Fármacos anticolinérgicos:** El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.
- **Antihistamínicos:** El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.
- **Antidepresivos tricíclicos:** El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.
- **Fenotiazinas:** El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.
- **Inhibidores de la monoamino oxidasa:** El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos:

0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día con las comidas (tras desayuno y cena).

En caso de que los síntomas persistan, se puede aumentar la dosis hasta 0,2 mg de imidafenacina (2 comprimidos) dos veces al día.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

Debido a la disminución de las funciones fisiológicas en los pacientes de edad avanzada, URITOS® debe ser usado con precaución en esta población.

Población pediátrica

No hay datos relativos al uso de imidafenacina en niños. URITOS® no debe utilizarse en población pediátrica.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) no deben superar la dosis de 0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben superar la dosis de 0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día.

Debe evitarse la coadministración de imidafenacina e inhibidores del CYP3A4 en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave: la coadministración de imidafenacina con inhibidores del CYP3A4, como, por ejemplo, ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de imidafenacina y, por tanto, aumentar el riesgo de efectos adversos de imidafenacina.

Forma de administración

Vía oral.

Se debe recomendar a los pacientes que tomen URITOS® con una comida, preferiblemente tras el desayuno y la cena.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N140

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado No. 20211214640.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0,1 del producto Uritos 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.

3.1.1.3. IROFIN® DEFERIPRONA 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente :20218402
Radicado :20211279418 / 20231216565
Fecha :14/08/2023
Interesado : Zonepharma S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene Deferiprona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Irofin en monoterapia está indicado en el tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes que presentan talasemia mayor cuando el tratamiento quelante actual está contraindicado o es inadecuado. Irofin en combinación con otro quelante está indicado en pacientes con talasemia mayor cuando el tratamiento en monoterapia con cualquier otro quelante del hierro resulta ineficaz, o cuando la prevención o el tratamiento de las consecuencias potencialmente mortales de la sobrecarga de hierro (principalmente sobrecarga cardíaca) justifica la corrección rápida o intensiva.

Tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional causada por la enfermedad de células falciformes (ECF) u otras anemias.

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

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2023005873 emitido mediante Acta No. 08 de 2022 numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisado la información allegada, el interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023005873 emitido mediante Acta No. 08 de 2022 numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario del producto IROFIN® deferiprona 500 mg tabletas recubiertas y para lo cual presenta los siguientes estudios:

En cuanto a Eficacia

Para evaluar si existen diferencias en las complicaciones cardíacas debidas a la sobrecarga de hierro entre diferentes quelantes Dudley J. *et al* realizaron un ensayo controlado aleatorizado en 61 pacientes previamente tratados con deferoxamina subcutánea. El criterio principal de valoración fue el cambio en la siderosis miocárdica (T2* miocárdica) durante 1 año en pacientes mantenidos con deferoxamina subcutánea o en aquellos que cambiaron a deferiprona oral en monoterapia. La dosis de deferiprona fue de 92 mg/kg/d y la de deferoxamina de 43 mg/kg durante 5,7 d/semana. El cumplimiento fue del 94% \pm 5,3% y del 93% \pm 9,7% (P = 0,81), respectivamente. La mejoría en T2* miocárdica fue significativamente mayor para la deferiprona que para la deferoxamina (27% frente a 13%; P = 0,023). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) aumentó significativamente más en el grupo tratado con deferiprona (3,1% vs 0,3% unidades absolutas; P = 0,003). Los cambios en el nivel de hierro hepático (-0,93 mg/g de peso seco frente a -1,54 mg/g de peso seco; P = 0,40) y nivel de ferritina sérica (-181 μ g/L frente a -466 μ g/L; P = 0,16), respectivamente, no fueron significativamente diferentes entre los grupos. La deferiprona en monoterapia fue significativamente más efectiva que la deferoxamina durante 1 año para mejorar la siderosis miocárdica asintomática en la beta-talasemia mayor.

Tanner *et al* evaluó la carga miocárdica de hierro utilizando la resonancia magnética cardiovascular miocárdica en 167 pacientes con talasemia mayor que recibieron monoterapia de quelación de mantenimiento estándar con deferoxamina subcutánea. De estos pacientes, 65 con carga miocárdica de hierro de leve a moderada (T2* 8 a 20 ms) entraron en el ensayo con continuación de deferoxamina subcutánea y fueron aleatorizados para recibir placebo oral adicional (grupo de deferoxamina) o deferiprona oral 75 mg/kg por día (grupo combinado). El criterio principal de valoración fue el cambio en la T2* miocárdica durante un periodo de 12 meses. Los puntos finales secundarios de la función endotelial (dilatación de la arteria braquial mediada por flujo) y la función cardíaca también se midieron con resonancia magnética cardiovascular. Hubo mejorías significativas en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el grupo de deferoxamina en T2* miocárdico (razón de cambio en las medias geométricas 1,50 frente a 1,24; P=0,02), fracción absoluta de eyección del ventrículo izquierdo (2,6% versus 0,6%; P=0,05) y función endotelial absoluta (8,8% versus 3,3%; P=0,02). También hubo una mejoría significativamente mayor en la SF en el grupo combinado (-976 frente a -233

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

microg/L; $P < 0,001$) Renzo Galanello *et al*, comparó la seguridad y la eficacia de la alternancia de deferoxamina y deferiprona con la de deferoxamina en monoterapia. Sesenta pacientes con talasemia dependiente de transfusiones tratados regularmente con deferoxamina fueron aleatorizados para continuar con deferoxamina sola o para recibir una terapia alterna durante un año. Ambos grupos dieron lugar a disminuciones equivalentes de la SF y de la concentración de hierro en el hígado.

En cuanto a Seguridad

No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con eventos adversos en los dos grupos de tratamiento, aunque la naturaleza de los eventos adversos difirió según el régimen de quelación. Los eventos adversos más frecuentes con deferiprona fueron síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos o dolor abdominal), problemas articulares, incluido dolor y/o hinchazón. Los eventos adversos de la deferoxamina incluyeron reacciones en el lugar de la infusión. No hubo episodios de agranulocitosis ni neutropenia.

La Sala encuentra que el interesado no allegó evidencia clínica que justifique la indicación “Tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional causada por la enfermedad de células falciformes (ECF) u otras anemias”.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada tableta contiene Deferiprona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Irofin en monoterapia está indicado en el tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes que presentan talasemia mayor cuando el tratamiento quelante actual está contraindicado o es inadecuado.

Irofin en combinación con otro quelante está indicado en pacientes con talasemia mayor cuando el tratamiento en monoterapia con cualquier otro quelante del hierro resulta ineficaz, o cuando la prevención o el tratamiento de las consecuencias potencialmente mortales de la sobrecarga de hierro (principalmente sobrecarga cardíaca) justifica la corrección rápida o intensiva.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Antecedentes de episodios recurrentes de neutropenia. Antecedentes de agranulocitosis. Embarazo. Lactancia. Debido a que se desconoce el mecanismo por el que la deferiprona provoca neutropenia, los pacientes no deberán tomar medicamentos asociados a la neutropenia o que puedan provocar agranulocitosis.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Neutropenia/agranulocitosis:

Se ha demostrado que la deferiprona causa neutropenia, incluyendo agranulocitosis. El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) del paciente debe controlarse cada semana durante el primer año de tratamiento. Para aquellos pacientes cuya administración de deferiprona no se haya interrumpido durante el primer año de tratamiento al no aparecer ninguna disminución en el recuento de neutrófilos, la frecuencia de la monitorización del RAN se puede ampliar al intervalo de transfusión de sangre del paciente (cada 2 a 4 semanas) después de un año de tratamiento con deferiprona. El cambio de la monitorización del RAN de forma semanal a las visitas de la transfusión tras 12 meses de tratamiento con deferiprona debe considerarse de manera individual, según cada paciente, de acuerdo con la evaluación del médico de la comprensión del paciente sobre las medidas de minimización del riesgo necesarias durante el tratamiento. En los ensayos clínicos, la monitorización semanal del recuento de neutrófilos ha sido eficaz para identificar los casos de neutropenia y de agranulocitosis. La agranulocitosis y la neutropenia normalmente se resuelven cuando se interrumpe el tratamiento con deferiprona, pero se han notificado casos mortales de agranulocitosis. Si el paciente desarrolla una infección mientras toma deferiprona, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y obtener un RAN sin demora. Entonces el recuento de neutrófilos se debe controlar con mayor frecuencia. Debe informarse a los pacientes de que se pongan en contacto con su médico si experimentan algún síntoma propio de infección (como fiebre, dolor de garganta y síntomas pseudogripales). Si el paciente experimenta una infección, hay que interrumpir la administración de deferiprona inmediatamente.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad: las reacciones adversas más comunes notificadas durante la terapia con deferiprona en ensayos clínicos fueron náuseas, vómitos, dolor abdominal y cromaturia, que se notificaron en más del 10% de los pacientes. La reacción adversa más grave notificada en los ensayos clínicos con deferiprona fue agranulocitosis, definida como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$, que se produjo en aproximadamente el 1% de los pacientes. Se notificaron episodios menos graves de neutropenia en aproximadamente el 5% de los pacientes. Tabla de reacciones adversas

frecuencias de las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

CLASIFICACIÓN POR ÓRGANOS	MUY FRECUENTES (≥1/10)	FRECUENTES (≥1/100, <1/10)	FRECUENCIA NO CONOCIDA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia Agranulocitosis	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal Vómitos	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Exantema Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio	
Exploraciones complementarias		Incremento de enzimas hepáticas	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La reacción adversa más grave notificada en los ensayos clínicos con deferiprona es agranulocitosis (neutrófilos $<5 \times 10^9/l$), con una incidencia del 1,1% (0,6 casos por 100 años paciente de tratamiento). Los datos procedentes de estudios clínicos agrupados en pacientes con sobrecarga de hierro sistémica muestran que el 63 % de los episodios de agranulocitosis ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento, el 74 % durante el primer año y el 26 % después de un año de tratamiento. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer episodio de agranulocitosis fue de 190 días (con una variación de 22 días a 17,6 años) y la mediana de la duración fue de 10 días en los ensayos clínicos. Se observó un desenlace mortal en el 8,3 % de los episodios de agranulocitosis notificados de ensayos clínicos y la experiencia postcomercialización.

La incidencia observada de la forma menos grave de neutropenia (neutrófilos $<5 \times 10^9/l$) es del 4,9% (2,5 casos por 100 años- paciente). Esta tasa debe considerarse en el contexto de la incidencia de neutropenia elevada subyacente en los pacientes que presentan talasemia, en concreto en los que tienen hiperesplenismo.

Se han notificado episodios de diarrea, principalmente de carácter leve y transitorio, en pacientes tratados con deferiprona. Los efectos gastrointestinales son más frecuentes al comienzo del tratamiento y en la mayoría de los pacientes desaparecen a las pocas semanas sin dejar el tratamiento. En algunos pacientes, podrá ser beneficioso reducir la dosis de deferiprona y después volverla a subir gradualmente a la dosis previa. Asimismo, se han notificado casos de artropatía, que abarcaron desde dolor leve en una o más

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

articulaciones hasta artritis severa con efusión y discapacidad significativa, en pacientes tratados con deferiprona. Las artropatías de carácter leve son generalmente transitorias.

Se ha notificado un aumento de los niveles de enzimas hepáticas en suero en algunos pacientes que toman deferiprona. En la mayoría de estos pacientes, el aumento fue asintomático y transitorio, y volvió a los niveles basales sin dejar ni disminuir la dosis de deferiprona. Algunos pacientes experimentaron una progresión de la fibrosis asociada con un aumento de la sobrecarga de hierro o de hepatitis C.

Se han asociado a la deferiprona niveles plasmáticos de zinc bajos, en un número pequeño de pacientes. Los niveles se normalizaron con suplementos de zinc por vía oral.

Se han observado trastornos neurológicos (tales como síntomas de afecciones del cerebelo, diplopía, nistagmo lateral, disminución de la actividad psicomotora, movimientos de las manos e hipotonía axial) en niños a los que, voluntariamente, se les ha administrado una dosis 2,5 veces mayor que la dosis recomendada de 100 mg/kg/día durante varios años. Se han notificado episodios de hipotonía, inestabilidad, incapacidad para caminar e hipertonía con incapacidad para mover las extremidades en niños en el entorno de poscomercialización con dosis estándares de deferiprona. Los trastornos neurológicos desaparecieron progresivamente después de interrumpir la administración de deferiprona.

El perfil de seguridad del tratamiento combinado (deferiprona y deferoxamina) observado en ensayos clínicos, durante la experiencia poscomercialización o en la literatura médica publicada fue coherente con el que se caracterizó para el tratamiento en monoterapia.

Los datos de la base de datos de seguridad combinada de ensayos clínicos (1343 pacientes años de exposición a deferiprona en monoterapia y 244 pacientes-años de exposición a deferiprona y deferoxamina) mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la incidencia de reacciones adversas de acuerdo al sistema de clasificación de órganos para "trastornos cardíacos", "trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo" y "trastornos renales y urinarios". Las incidencias de "trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo" y "trastornos renales y urinarios" fueron menores durante el tratamiento combinado en comparación con el tratamiento en monoterapia, mientras que la incidencia de "trastornos cardíacos" fue mayor durante el tratamiento combinado en comparación con el tratamiento en monoterapia. La tasa mayor de "trastornos cardíacos" notificada durante el tratamiento combinado en comparación con el tratamiento en monoterapia se debió posiblemente a la mayor incidencia de trastornos cardíacos preexistentes en pacientes que recibieron el tratamiento combinado. Está justificado realizar un control cuidadoso de los episodios cardíacos en los pacientes tratados con el tratamiento combinado.

Población pediátrica

Las incidencias de reacciones adversas experimentadas por 18 niños y 97 adultos tratados con el tratamiento combinado no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos de edad excepto en la incidencia de artropatía (11,1 % en los niños frente a ninguno en los adultos, $p = 0,02$). La evaluación de la tasa de reacciones por 100 pacientes-años de

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

exposición mostró que solo la tasa de diarrea fue significativamente mayor en los niños (11,1) que en los adultos (2,0, $p = 0,01$).

Sobredosis

No se han presentado informes sobre casos de sobredosis aguda. Sin embargo, se han observado afecciones neurológicas (tales como síntomas en el cerebelo, diplopía, nistagmo lateral, disminución psicomotora, movimiento de las manos e hipotonía axial) en niños a los que, voluntariamente, se les ha administrado una dosis 2,5 veces mayor que la dosis recomendada de 100 mg/kg/día durante varios años. Los síntomas de las afecciones neurológicas disminuyeron progresivamente después de interrumpir la administración de deferiprona.

En caso de sobredosis, es necesario realizar un cuidadoso control clínico del paciente.
Interacciones:

Debido a que se desconoce el mecanismo por el que la deferiprona provoca neutropenia, los pacientes no deberán tomar medicamentos que están asociados a la neutropenia o que puedan provocar agranulocitosis. Como la deferiprona se fija a cationes metálicos, existe un potencial de interacciones entre la deferiprona y los medicamentos de cationes trivalentes, tales como los antiácidos con base de aluminio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de la deferiprona y los antiácidos con base de aluminio. No se ha estudiado formalmente la seguridad del uso concomitante de la deferiprona y la vitamina C. en función de la interacción adversa notificada que puede producirse entre la deferoxamina y la vitamina C, deberá tenerse cuidado cuando se administre deferiprona y vitamina C simultáneamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: no existen datos suficientes sobre la utilización de la deferiprona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el posible riesgo en los seres humanos. Debe aconsejarse a las mujeres en edad de procrear que eviten el embarazo debido a las propiedades clastógenas y teratógenas de la especialidad farmacéutica. Debe aconsejarse a estas mujeres que tomen medidas anticonceptivas y debe aconsejarse que dejen de tomar inmediatamente deferiprona si se quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas.

Lactancia: no se sabe si deferiprona se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios reproductivos prenatales ni posnatales en animales. Deferiprona no debe usarse por madres durante el periodo de lactancia. Si el tratamiento es inevitable, debe detenerse la lactancia.

Fertilidad: no se observaron efectos sobre la fertilidad o desarrollo embrionario temprano en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no procede.

Vía de administración: Oral

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y grupo etario:

La terapia con deferiprona deberá iniciarla y mantenerla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con talasemia.

Posología

La deferiprona normalmente se administra en dosis de 25 mg/kg de peso corporal, vía oral, tres veces al día con una dosis total diaria de 75 mg/kg de peso corporal. La posología por kilogramo de peso corporal deberá determinarse teniendo en cuenta la posible utilización de medio comprimido en el cálculo final del número de comprimidos. Ver las tablas de dosis más abajo con las dosis recomendadas para pesos corporales en incrementos de 10 kg. Para obtener una dosis de unos 75 mg/kg/día, tome el número de comprimidos que muestra las tablas siguientes, según el peso corporal del paciente. Se enumeran los pesos corporales tipo en incrementos de 10 kg.

PESO CORPORAL (KG)	DOSIS DIARIA TOTAL (MG)	DOSIS (MG, TRES VECES/DÍA)	Nº DE COMPRIMIDOS (TRES VECES/DÍA)
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

No se recomienda una dosis diaria total superior a 100 mg/kg de peso corporal debido al riesgo potencialmente aumentado de reacciones adversas

Ajuste de la dosis

El efecto de irofin en la disminución del hierro corporal se ve influido directamente por la dosis y el grado de sobrecarga de hierro. Tras iniciar la terapia con irofin, se recomienda que se monitoricen las concentraciones de ferritina en suero, u otros indicadores de la carga de hierro corporal, cada dos a tres meses para evaluar la eficacia a largo plazo del régimen de quelación en el control de la carga de hierro corporal. Deben adaptarse los ajustes de la dosis a la respuesta del paciente individual y los objetivos terapéuticos (mantenimiento o reducción de la carga de hierro corporal). Debe considerarse la interrupción de la terapia con deferiprona si la ferritina en suero desciende por debajo de 500 µg/l.

Ajustes de la dosis cuando se usa con otros quelantes del hierro en pacientes para los que el tratamiento en monoterapia es inadecuado, irofin se puede usar con deferoxamina en la dosis estándar (75 mg/kg/día) pero no debe sobrepasar los 100 mg/kg/día.

En el caso de insuficiencia cardíaca inducida por el hierro, se debe añadir irofin en dosis de 75-100 mg/kg/día al tratamiento con deferoxamina. Se debe consultar la información sobre la deferoxamina.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se recomienda el uso simultáneo de quelantes del hierro en pacientes cuya ferritina en suero descienda por debajo de 500 µg/l debido al riesgo de eliminación excesiva de hierro.

Población pediátrica

Se dispone de poca información sobre el uso de la deferiprona en niños de 6 a 10 años. No se dispone de información sobre el uso de la deferiprona en niños menores de 6 años.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Se desconoce la seguridad y la farmacocinética de irofin en pacientes con nefropatía terminal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función hepática leve o moderada. Se desconoce la seguridad y la farmacocinética de irofin en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Condición de venta: Venta con formula medica

Norma farmacológica:17.9.0.0.N10 Se acepta para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
V03AC02	DEFERIPRONA	TABLETA RECUBIERTA	500 mg

La Sala aclara la Norma Farmacológica:17.9.0.0.N10 en el sentido de ajustar el texto:

“Se acepta para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en adultos y niños (a partir de los dos años de edad)”

Por

“Se acepta para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro”

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4 del producto IROFIN®. 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

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

3.1.1.4. DIOTUL® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente :20219763
Radicado :20211296714 / 20231215702
Fecha :14/08/2023
Interesado : BCN MEDICAL S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Hidrato de hidrocloreuro de acotiamida

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la sintomatología asociada a la dispepsia funcional: síntomas digestivos como plenitud postprandial, distensión abdominal superior y saciedad temprana.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023005874 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 numeral 3.1.1.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231215702 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2023005874 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 numeral 3.1.1.2. SEMNNIMB para Hidrato de hidrocloreuro de acotiamida tableta recubierta de 100mg (diotul®). El interesado solicita evaluación farmacológica y aprobación del inserto versión octubre 2021 allegado mediante radicado 20211296714, Ficha técnica versión julio 2021 allegada mediante Radicado 20211296714.

El interesado como soporte presenta el estudio clínico ROME III (NCT00761358) multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos y de fase III, en el que los pacientes (n=849) con dispepsia funcional (DF) recibieron 100 mg de acotiamida o placebo tres veces al día durante 4 semanas, con un seguimiento posterior al tratamiento de 4 semanas. Las variables principales de eficacia fueron la

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

evaluación global de la eficacia general del tratamiento (ETO) y la tasa de eliminación de los tres síntomas relacionados con las comidas (plenitud postprandial, distensión abdominal superior y saciedad precoz).

El 52,2% de los que recibieron acotiamida y el 34,8% del grupo placebo ($p < 0,001$) se clasificaron como respondedores según una evaluación global de la (ETO). A lo largo de 4 semanas, la tasa de eliminación de los tres síntomas relacionados con las comidas fue del 15,3% entre los pacientes que recibieron acotiamida, frente al 9,0% en el grupo placebo ($p = 0,004$). El beneficio significativo de la acotiamida sobre el placebo en ETO y tasa de eliminación se mantuvo durante las 4 semanas de seguimiento postratamiento. Todos los demás parámetros secundarios de eficacia, incluida la calidad de vida, mejoraron significativamente con 100 mg de acotiamida en comparación con placebo. El número necesario a tratar fue de 6 para ETO y 16 para la tasa de eliminación de síntomas. La incidencia de acontecimientos adversos fue similar entre el grupo de acotiamida y el de placebo, y no se observaron efectos cardiovasculares significativos debidos al tratamiento.

También trae estudio ROME III long-term (NCT01973790) ensayo clínico europeo de seguridad abierto fase 3 a largo plazo de la acotiamida en 409 pacientes.

Los pacientes con síntomas del síndrome de distrés postprandial de la dispepsia funcional (SDP-FD) (definidos según los criterios ROME III) con síntomas activos se inscribieron para recibir 100 mg de acotiamida tres veces al día durante 1 año. Se monitorizó el perfil de seguridad de los pacientes y la eficacia de la acotiamida por 69 semanas.

La mayoría de los pacientes (81,6%) mantuvieron la exposición a la acotiamida durante más de 50 semanas, con una duración media de 320,3 días. No se han puesto de manifiesto problemas de seguridad específicos clínicamente significativos, sin muertes o eventos adversos graves/severos relacionados con el tratamiento ni resultados de pruebas de laboratorio clínicamente significativos. A pesar de ser un ensayo abierto, la acotiamida mostró una mejora de la calidad de vida y la productividad laboral desde la primera medición (en la semana 12) hasta la semana 52.

Analizada la información allegada, la Sala recomienda negar la solicitud por cuanto no justificó apropiadamente la ausencia de un comparador activo en los estudios fase 3 realizados, considerando que la indicación solicitada se maneja fundamentalmente con cambios de hábitos y eventualmente con una amplia variedad de posibilidades farmacológicas que van desde agente procinéticos entre ellos metoclopramida, agentes antiulcerosos entre ellos antiácidos, antiH₂, inhibidores de bomba de protones hasta agentes psicofármacos como los antidepresivos.

3.1.1.5. FIRIALTA® FINERENONA 20 MG TABLETAS

Expediente :20222234
Radicado :20221027623 / 20241037364
Fecha :19/02/2024
Interesado : Bayer A.G

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Finerenona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Firialta® está indicado para retrasar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no letal, accidente cerebrovascular no letal) y hospitalización por insuficiencia cardiaca en adultos con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013339 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.1.1.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.7.2., en el sentido de aprobación de la información farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.1.6. FIRIALTA® FINERENONA 10 MG TABLETAS

Expediente :20224013
Radicado :20221035507 / 20231207505
Fecha :03/08/2023
Interesado : Bayer A.G

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Finerenona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Firialta® está indicado para retrasar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no letal, accidente cerebrovascular no letal) y hospitalización por insuficiencia cardiaca en adultos con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013339 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.1.1.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.7.2., en el sentido de aprobación de la información farmacológica para el producto de la referencia.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.1.7. NURTEC® ODT

Expediente :20236928
Radicado :20221197583 / 20241044272
Fecha :26/02/2024
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta de liberación no modificada contiene sulfato de Rimegepant, equivalente a 75 mg de Rimegepant.

Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral

Indicaciones:

NURTEC® ODT está indicado para el:

- Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos;
- Tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000518 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 Primera Parte numeral 3.1.2.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221197583 y alcance 20241044272 se presenta respuesta al Auto No. 2024000518 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 Primera Parte numeral 3.1.2.4. SEMNNIMB para sulfato de Rimegepant en tableta de desintegración oral con 75 mg de Rimegepant (Nurtec® ODT), en las indicaciones: *“tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos y tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes”*.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta de liberación no modificada contiene sulfato de Rimegepant, equivalente a 75 mg de Rimegepant.

Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral

Indicaciones:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

NURTEC® ODT está indicado para el:

- Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos;
- Profilaxis de migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 días de migraña por mes, en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El beneficio del tratamiento se debe evaluar en un plazo de 3 meses después de iniciar el tratamiento. Cualquier decisión posterior para continuar el tratamiento se debe tomar de manera individual para cada paciente. A partir de entonces se recomienda evaluar de manera regular la necesidad de continuar con el tratamiento de rimegepant.*

*Esta advertencia aplica para todos los medicamentos que son antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluidas disnea y erupción cutánea, en menos del 1% de los pacientes tratados con rimegepant en los estudios clínicos. Las reacciones de hipersensibilidad, incluida la hipersensibilidad grave, pueden ocurrir días después de la administración. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir la administración de rimegepant e iniciar el tratamiento adecuado.

No se recomienda NURTEC® ODT:

- En pacientes con insuficiencia hepática grave;
- En pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 mL/min) ;
- En uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4;
- En uso concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A4.

Cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM)

El uso excesivo de cualquier tipo de medicamento para las cefaleas puede empeorarlas. Si se presenta o se sospecha esta situación, se debe acudir al médico e interrumpir el tratamiento. Se debe sospechar el diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en pacientes que presentan cefaleas frecuentes o diarias a pesar (o a causa) del uso habitual de medicamentos para la cefalea aguda.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos relativos al uso de rimegepant en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales demuestran que rimegepant no es embriocida, y no se ha observado ningún potencial teratogénico en exposiciones clínicamente relevantes. Solo se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (disminución del peso corporal del feto y aumento de las alteraciones del esqueleto en ratas) a niveles de exposición asociados a toxicidad materna (aproximadamente 200 veces superiores a las exposiciones clínicas) tras la administración de rimegepant durante la gestación. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de NURTEC® ODT durante el embarazo.

Lactancia

En un estudio realizado en un solo centro con 12 mujeres en periodo de lactancia tratadas con una dosis única de 75 mg de rimegepant, se observaron concentraciones mínimas de rimegepant en la leche materna. El porcentaje relativo de una dosis materna que se estima que llega al lactante es inferior al 1%. No hay datos sobre los efectos en la producción de leche. Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud, así como la necesidad clínica de la madre de utilizar NURTEC® ODT y cualquier posible reacción adversa en el lactante debido a rimegepant o a la enfermedad materna subyacente.

Fertilidad

Los estudios en animales no mostraron ningún efecto clínicamente relevante sobre la fertilidad femenina o masculina

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fueron las náuseas en el tratamiento agudo (1,2%) y en la profilaxis de la migraña (1,4%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada.

La hipersensibilidad, incluidas la disnea y la erupción cutánea intensa, se produjo en menos del 1% de los pacientes tratados.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos de MedDRA en la Tabla 1. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción farmacológica se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Tratamiento agudo		
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, incluidas disnea y erupción cutánea grave	Poco Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
Profilaxis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes

Seguridad a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo de rimegepant en dos extensiones abiertas de un año de duración; 1662 pacientes recibieron rimegepant durante al menos 6 meses y 740 recibieron rimegepant durante 12 meses para el tratamiento agudo o profiláctico.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

La hipersensibilidad, incluidas la disnea y la erupción cutánea grave, se produjo en menos del 1% de los pacientes tratados en los estudios clínicos. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir días después de la administración, y se han observado casos de hipersensibilidad grave retardada.

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.

Interacciones:

Rimegepant es un sustrato del CYP3A4 y de los transportadores de eflujo de glicoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de rimegepant con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., claritromicina, itraconazol, ritonavir). La administración concomitante de rimegepant con itraconazol produjo un aumento significativo de la exposición de rimegepant (4 veces el ABC y 1,5 veces la C_{máx}).

La administración concomitante de rimegepant con medicamentos que inhiben moderadamente el CYP3A4 (p. ej., diltiazem, eritromicina, fluconazol) puede aumentar la exposición a rimegepant. La administración concomitante de rimegepant con fluconazol

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dio lugar a un aumento de la exposición de rimegepant (1,8 veces el ABC) sin efecto relevante en la $C_{m\acute{a}x}$. Se debe evitar administrar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., fluconazol).

Inductores del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4 disminuyen las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de NURTEC® ODT con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, rifampicina, hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*]) o inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., bosentán, efavirenz, modafinilo). El efecto de la inducción del CYP3A4 puede durar hasta 2 semanas tras la interrupción del inductor potente o moderado del CYP3A4. La administración concomitante de rimegepant con rifampicina dio lugar a una disminución significativa (el ABC se redujo en un 80% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 64%) de la exposición de rimegepant, lo que puede conllevar a la pérdida de eficacia.

Inhibidores exclusivos de la P-gp y la BCRP

Los inhibidores de los transportadores de eflujo P-gp y BCRP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rimegepant. Se debe evitar administrar otra dosis de NURTEC® ODT en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ciclosporina, verapamilo, quinidina). La administración concomitante de rimegepant con ciclosporina (un inhibidor potente de la P-gp y de la BCRP) o con quinidina (un inhibidor selectivo de la P-gp) dio lugar a un aumento significativo de magnitud similar a una exposición de rimegepant (aumento del ABC y C_{max} en >50%, pero menor de dos veces).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

La experiencia con rimegepant en pacientes de 65 años o más es limitada. No es necesario ajustar la dosis, ya que la edad no afecta a la farmacocinética de rimegepant.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La insuficiencia renal grave dio lugar a un aumento de >2 veces en el ABC libre, pero a un aumento inferior al 50% en el ABC total. Se debe tener precaución durante el uso frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis. Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal ($CL_{Cr} < 15$ mL/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child- Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Las concentraciones plasmáticas (ABC libre) de rimegepant

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NURTEC® ODT en pacientes pediátricos (<18 años).

No se dispone de datos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Profilaxis de la migraña

La dosis recomendada es de 75 mg de rimegepant cada dos días. La dosis máxima al día es de 75 mg de rimegepant.

NURTEC® ODT se puede tomar con o sin alimentos. Medicamentos concomitantes

Se debe evitar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administra concomitantemente con inhibidores moderados del CYP3A4.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

La experiencia con rimegepant en pacientes de 65 años o más es limitada. No es necesario ajustar la dosis, ya que la edad no afecta a la farmacocinética de rimegepant.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La insuficiencia renal grave dio lugar a un aumento de >2 veces en el ABC libre, pero a un aumento inferior al 50% en el ABC total. Se debe tener precaución durante el uso frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis. Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 mL/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Las concentraciones plasmáticas (ABC libre) de rimegepant fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pugh C). Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NURTEC® ODT en pacientes pediátricos (<18 años).

No se dispone de datos.

Forma de administración

NURTEC® ODT se administra por vía oral.

La tableta de desintegración oral se debe colocar encima o debajo de la lengua. Se desintegra en la boca y se puede tomar sin líquidos.

Se debe aconsejar a los pacientes que abran el blíster con las manos secas y que consulten la sección 5.1 Cómo tomar este medicamento, para obtener las instrucciones completas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.11.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
N02CD06	Rimegepant	Tableta de desintegración oral	75 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto Nurtec ODT 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.**

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo Rimegepant como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Por lo tanto, recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

3.1.1.8. NURTEC® ODT

Expediente :20240782
Radicado :20221250642 / 20231097075
Fecha :14/04/2023
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta de liberación no modificada contiene sulfato de Rimegepant, equivalente a 75 mg de Rimegepant.

Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral

Indicaciones:

NURTEC® ODT está indicado para el:

- Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos;
- Tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión LLD_Col_ Rimegepant_ SmPC_v25Abr2022_v1 allegado mediante radicado 20221250642
- IPP Versión LL-PLD_Col_ Rimegepant_ SmPC_v25Abr2022_v1 allegado mediante radicado 20221250642

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221250642 / 20231097075 solicita Evaluación farmacológica, Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, Inserto Versión LLD_Col_ Rimegepant_ SmPC_v25Abr2022_v1 e IPP

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Versión LL-PLD_Col_ Rimegepant_ SmPC_v25Abr2022_v1 allegados mediante radicado 20221250642, para sulfato de Rimegepant en tableta de desintegración oral con 75 mg de Rimegepant (Nurtec® ODT), en las indicaciones: “ tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos y tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes”.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta de liberación no modificada contiene sulfato de Rimegepant, equivalente a 75 mg de Rimegepant.

Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral

Indicaciones:

NURTEC® ODT está indicado para el:

- Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos;
- Profilaxis de migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 días de migraña por mes, en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El beneficio del tratamiento se debe evaluar en un plazo de 3 meses después de iniciar el tratamiento. Cualquier decisión posterior para continuar el tratamiento se debe tomar de manera individual para cada paciente. A partir de entonces se recomienda evaluar de manera regular la necesidad de continuar con el tratamiento de rimegepant. *

*Esta advertencia aplica para todos los medicamentos que son antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluidas disnea y erupción cutánea, en menos del 1% de los pacientes tratados con rimegepant en los estudios clínicos. Las reacciones de hipersensibilidad, incluida la hipersensibilidad grave, pueden ocurrir días después de la administración. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir la administración de rimegepant e iniciar el tratamiento adecuado.

No se recomienda NURTEC® ODT:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- En pacientes con insuficiencia hepática grave;
- En pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 mL/min);
- En uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4;
- En uso concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A4.

Cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM)

El uso excesivo de cualquier tipo de medicamento para las cefaleas puede empeorarlas. Si se presenta o se sospecha esta situación, se debe acudir al médico e interrumpir el tratamiento. Se debe sospechar el diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en pacientes que presentan cefaleas frecuentes o diarias a pesar (o a causa) del uso habitual de medicamentos para la cefalea aguda.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de rimegepant en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales demuestran que rimegepant no es embriocida, y no se ha observado ningún potencial teratogénico en exposiciones clínicamente relevantes. Solo se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embrionario (disminución del peso corporal del feto y aumento de las alteraciones del esqueleto en ratas) a niveles de exposición asociados a toxicidad materna (aproximadamente 200 veces superiores a las exposiciones clínicas) tras la administración de rimegepant durante la gestación. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de NURTEC® ODT durante el embarazo.

Lactancia

En un estudio realizado en un solo centro con 12 mujeres en periodo de lactancia tratadas con una dosis única de 75 mg de rimegepant, se observaron concentraciones mínimas de rimegepant en la leche materna. El porcentaje relativo de una dosis materna que se estima que llega al lactante es inferior al 1%. No hay datos sobre los efectos en la producción de leche. Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud, así como la necesidad clínica de la madre de utilizar NURTEC® ODT y cualquier posible reacción adversa en el lactante debido a rimegepant o a la enfermedad materna subyacente.

Fertilidad

Los estudios en animales no mostraron ningún efecto clínicamente relevante sobre la fertilidad femenina o masculina

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La reacción adversa más frecuente fueron las náuseas en el tratamiento agudo (1,2%) y en la profilaxis de la migraña (1,4%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada.

La hipersensibilidad, incluidas la disnea y la erupción cutánea intensa, se produjo en menos del 1% de los pacientes tratados.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos de MedDRA en la Tabla 1. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción farmacológica se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Tratamiento agudo		
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, incluidas disnea y erupción cutánea grave	Poco Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
Profilaxis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes

Seguridad a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo de rimegepant en dos extensiones abiertas de un año de duración; 1662 pacientes recibieron rimegepant durante al menos 6 meses y 740 recibieron rimegepant durante 12 meses para el tratamiento agudo o profiláctico.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

La hipersensibilidad, incluidas la disnea y la erupción cutánea grave, se produjo en menos del 1% de los pacientes tratados en los estudios clínicos. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir días después de la administración, y se han observado casos de hipersensibilidad grave retardada.

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.

Interacciones:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Rimegepant es un sustrato del CYP3A4 y de los transportadores de eflujo de glicoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de rimegepant con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., claritromicina, itraconazol, ritonavir). La administración concomitante de rimegepant con itraconazol produjo un aumento significativo de la exposición de rimegepant (4 veces el ABC y 1,5 veces la Cmax).

La administración concomitante de rimegepant con medicamentos que inhiben moderadamente el CYP3A4 (p. ej., diltiazem, eritromicina, fluconazol) puede aumentar la exposición a rimegepant. La administración concomitante de rimegepant con fluconazol dio lugar a un aumento de la exposición de rimegepant (1,8 veces el ABC) sin efecto relevante en la Cmax. Se debe evitar administrar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., fluconazol).

Inductores del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4 disminuyen las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de NURTEC® ODT con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, rifampicina, hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*]) o inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., bosentán, efavirenz, modafinilo). El efecto de la inducción del CYP3A4 puede durar hasta 2 semanas tras la interrupción del inductor potente o moderado del CYP3A4. La administración concomitante de rimegepant con rifampicina dio lugar a una disminución significativa (el ABC se redujo en un 80% y la C_{máx} en un 64%) de la exposición de rimegepant, lo que puede conllevar a la pérdida de eficacia.

Inhibidores exclusivos de la P-gp y la BCRP

Los inhibidores de los transportadores de eflujo P-gp y BCRP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rimegepant. Se debe evitar administrar otra dosis de NURTEC® ODT en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ciclosporina, verapamilo, quinidina). La administración concomitante de rimegepant con ciclosporina (un inhibidor potente de la P-gp y de la BCRP) o con quinidina (un inhibidor selectivo de la P-gp) dio lugar a un aumento significativo de magnitud similar a una exposición de rimegepant (aumento del ABC y Cmax en >50%, pero menor de dos veces).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

La experiencia con rimegepant en pacientes de 65 años o más es limitada. No es necesario ajustar la dosis, ya que la edad no afecta a la farmacocinética de rimegepant.

Acta No. 20 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La insuficiencia renal grave dio lugar a un aumento de >2 veces en el ABC libre, pero a un aumento inferior al 50% en el ABC total. Se debe tener precaución durante el uso frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis. Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 mL/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child- Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Las concentraciones plasmáticas (ABC libre) de rimegepant fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NURTEC® ODT en pacientes pediátricos (<18 años).

No se dispone de datos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Profilaxis de la migraña

La dosis recomendada es de 75 mg de rimegepant cada dos días. La dosis máxima al día es de 75 mg de rimegepant.

NURTEC® ODT se puede tomar con o sin alimentos. Medicamentos concomitantes

Se debe evitar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administra concomitantemente con inhibidores moderados del CYP3A4.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

La experiencia con rimegepant en pacientes de 65 años o más es limitada. No es necesario ajustar la dosis, ya que la edad no afecta a la farmacocinética de rimegepant.

Insuficiencia renal

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La insuficiencia renal grave dio lugar a un aumento de >2 veces en el ABC libre, pero a un aumento inferior al 50% en el ABC total. Se debe tener precaución durante el uso frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis. Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 mL/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child- Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Las concentraciones plasmáticas (ABC libre) de rimegepant fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NURTEC® ODT en pacientes pediátricos (<18 años).

No se dispone de datos.

Forma de administración

NURTEC® ODT se administra por vía oral.

La tableta de desintegración oral se debe colocar encima o debajo de la lengua. Se desintegra en la boca y se puede tomar sin líquidos.

Se debe aconsejar a los pacientes que abran el blíster con las manos secas y que consulten la sección 5.1 Cómo tomar este medicamento, para obtener las instrucciones completas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.11.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
N02CD06	Rimegepant	Tableta de desintegración oral	75 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

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

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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.

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo Rimegepant como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Por lo tanto, recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

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.

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1 LUXTURNA®

Expediente :20210939
Radicado :20211184732 / 20241045601
Fecha :27/02/2024
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Componente	Concentración del producto farmacéutico	Cantidad (mg/ml)	Función/Objetivo
SPK-RPE65 AAV2-hRPE65v2 (voretigén neparvovec) Spark Therapeutics, Inc.	$(5 \times 10^{12}$ genomas vectoriales/ml)	0,05	Vector (sustancia activa)

Forma farmacéutica: Concentrado para solución inyectable

Indicaciones:

Luxturna está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada que tienen suficientes células retinianas viables.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013801 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 Primera Parte numeral 3.1.2.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20211184732 / 20241045601 el interesado da respuesta al auto del ACTA No. 09 DE 2023, Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4., asociado al proceso de solicitud de evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, para el principio activo voretigén neparvec 5×10^{12} genomas vectoriales/mL en la indicación: **“...para el tratamiento de pacientes adultos y niños con pérdida de visión debido a *distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica* confirmada que tienen suficientes células retinianas viables”.**

En la respuesta al Auto el interesado argumenta que la prueba de movilidad multilumínica (MLMT) corresponde a una aproximación para medir la capacidad, de un individuo según su condición visual, “de moverse de manera segura bajo diferentes condiciones de iluminación de referencia”, lo que se puede asimilar a capacidad de desempeñarse en diferentes ambientes, por ejemplo: una estación de bus, en un autobús, en una estación de tren, en un tren, con niveles diferentes de iluminación ambiental. Por tanto, seguimientos que muestren mejora de la puntuación MLMT a un nivel (de 2 a 3) supone una mejoría clínicamente significativa, ya que les permitiría tomar por sí solos un tren en un viaje nocturno.

El interesado informa que, aunque el estudio pivotal 301 permitía la inclusión de niños de 3 años en adelante, el participante más joven tenía 4 años. Señala que a *“los 3 años de edad el globo ocular ha alcanzado aproximadamente el 90% del tamaño del globo ocular adulto”* y las técnicas e instrumentos de aplicación han mejorado mucho, con menos complicaciones, además refiere que *“Las autoridades sanitarias acordaron que la decisión terapéutica deberá regirse por la severidad de la afección, no por la edad, y que será la presencia de células retinianas viables el factor clave que determine si el paciente tiene probabilidades de beneficiarse del tratamiento”*. También informa que en el uso post-comercialización el medicamento se ha administrado a 11 menores de 3 años, sin que hayan surgido problemas.

En relación con la aproximación de administrar el medicamento en ambos ojos, argumenta que esto mejorará los resultados visuales y no se ha asociado con problemas de seguridad, considerando además que el ojo que no se trate continuará el deterioro hasta ceguera.

El interesado explica que, de acuerdo con los datos, no se considera la agudeza visual (AV) como una limitante para realizar la intervención, aun cuando esta se tiene como dato de referencia y se plantea que el médico tratante debe tener la visión holística para la decisión de manejo y que lo importante es la presencia de suficientes células retinianas viables y disponer del diagnóstico molecular.

El interesado acepta lo conceptuado por la Sala en el sentido de incluir información adicional, excepto convulsiones en el apartado de reacciones adversas.

La Sala encuentra adecuada la respuesta presentada y recomienda aprobar la evaluación farmacológica incluyendo en el apartado de advertencia que **se han observados casos de**

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

episodios convulsivos con la administración del medicamento sin que se haya demostrado una relación de causalidad:

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada vial contiene Voretigenén neparvovec (SPK-RPE65 AAV2-hRPE65v2) - (5×10^{12} genomas vectoriales/ml) - 0,05 mg/ml

Forma farmacéutica: Concentrado para solución inyectable

Indicaciones:

Luxturna está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada que tienen suficientes células retinianas viables.

Contraindicaciones:

Infección ocular o periocular. Inflamación intraocular en actividad.

Precauciones y advertencias:

Endoftalmitis

Disminución permanente de la agudeza visual

Alteraciones retinianas

Aumento de la presión intraocular

Expansión de las burbujas de aire intraoculares

Secreción del vector

Catarata

Se han observados casos de episodios convulsivos con la administración del medicamento sin que se haya demostrado una relación de causalidad.

Reacciones adversas:

Tabla 7-1 porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Voretigén neparvec			Categoría de frecuencia
	Estudio 101 + estudio 102 (N = 12 sujetos) n (%)	Estudio 301 (N = 29 sujetos) n (%)	Estudios 101 + 102 + 301 (N = 41 sujetos) n (%)	
Trastornos oculares				
Hiperemia conjuntival ^a	8 (67)	1 (3)	9 (22)	Muy frecuente
Catarata	3 (25)	5 (17)	8 (20)	Muy frecuente
Desgarro retiniano	1 (8)	3 (10)	4 (10) ^b	Frecuente
Agujero macular	1 (8)	2 (7)	3 (7)	Frecuente
Depósitos retinianos ^b	0	3 (10)	3 (7)	Frecuente
Dellen corneal	3 (25)	0	3 (7)	Frecuente
Inflamación ocular	0	2 (7)	2 (5)	Frecuente
Maculopatía ^c	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Irritación ocular	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Dolor ocular	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Desprendimiento de retina	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Hemorragia retiniana	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Hemorragia coroidea	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Endoftalmitis	1 (8)	0	1 (2)	Frecuente
Degeneración macular ^d	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Quiste conjuntival	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Trastorno ocular ^e	1 (8)	0	1 (2)	Frecuente
Hinchazón ocular	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacciones

Vía de administración: Inyección subretiniana

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Debe ser un cirujano de retina con experiencia en cirugía macular quien inicie y administre el tratamiento.

Los pacientes recibirán una dosis única de $1,5 \times 10^{11}$ GV de Luxturna en cada ojo. Cada dosis se administrará en el espacio subretiniano y en un volumen total de 0,3 ml. Luxturna se administra primero en un ojo y a los pocos días (pero no menos de seis) en el otro.

Tratamiento inmunomodulador

Antes de iniciar el tratamiento inmunomodulador y de administrar Luxturna es indispensable comprobar si el paciente presenta síntomas de infección activa del tipo que

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sea; si se confirma la infección, deberá posponerse el comienzo del tratamiento hasta que el paciente se recupere.

Se recomienda que desde tres días antes de administrar Luxturna en el primer ojo se instaure un tratamiento inmunomodulador según el esquema descrito en la tabla 4-1. En el segundo ojo, el tratamiento inmunomodulador deberá iniciarse según el mismo esquema y reemplazará al del primer ojo si este aún no ha finalizado.

Tabla 1-1 tratamiento inmunomodulador pre y postoperatorio

Preoperatorio	Durante los 3 días anteriores a la administración	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/d (máximo: 40 mg/d)
Postoperatorio	Durante 4 días (incluido el día de la administración)	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/d (máximo: 40 mg/d)
	Seguidamente, durante 5 días	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg/d (máximo: 20 mg/d)
	Seguidamente, durante 5 días, una dosis en días alternos	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg en días alternos (máximo: 20 mg/d)

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática o renal

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna en pacientes con disfunción hepática o renal. No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna en niños menores de 4 años. No es preciso ajustar la dosis en los pacientes pediátricos de 4 años en adelante.

Pacientes geriátricos (65 años o más)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna en los pacientes de 65 años en adelante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Norma farmacológica: 11.3.14.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
S01XA27	VORETIGÉN NEPARVOVEC	SOLUCIÓN INYECTABLE	5 x 10 ¹² genomas vectoriales/mL (vial)

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,5 del producto LUXTURNA 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.

Finalmente, la Sala no recomienda la declaración de nueva entidad química con protección de la información no divulgada para el producto de la referencia, dado que la molécula que ejerce la actividad terapéutica corresponde a un análogo biológico natural de hRPE65, para el que no aplica el Decreto 2085 de 2002.

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.

3.1.2.2 ZOLGENSMA

Expediente :20223380
Radicado :20221032212 / 20241093148
Fecha :18/04/2024
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada mililitro contiene onasemnogén abeparvec con una concentración nominal de 2 × 10¹³ genomas vectoriales (gv).

Forma farmacéutica: Suspensión para infusión

Indicaciones:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Zolgensma está indicado para el tratamiento de: - pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o - pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001298 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 Segunda Parte numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221032212 / 20241093148 en respuesta al requerimiento del Acta No. 09 de 2023 Segunda parte, numeral 3.1.2.1., para el producto ZOLGENSMA (Cada mililitro contiene onasemnógen abeparvovec con una concentración nominal de 2×10^{13} genomas vectoriales (gv)) para la indicación “Zolgensma está indicado para el tratamiento de: - pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o - pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2”, el interesado argumenta:

Al requerimiento No 1, el interesado informa que el producto onasemnógen abeparvovec (OAV101) desde mayo de 2019 ha sido autorizado en más de 50 mercados internacionales, se han expuesto al medicamento más de 3500 pacientes. Los estudios de seguimiento LT-001 con 13 pacientes y LT-002 con 81 pacientes evidenciaron una duración máxima de seguimiento de 8.5 años, sin cambios importantes en el perfil de seguridad y conservación de los hitos de desarrollo motor alcanzados en la terapia inicial.

Con respecto al segundo requerimiento, presenta información recogida en el registro RESTORE correspondiente a datos de mundo real en pacientes con atrofia muscular espinal (AME) hasta el 23 de mayo 2023 con un total de 514 pacientes tratados con el producto OAV101. Los pacientes tratados en monoterapia y aquellos que cambiaron de nusinersén o de risdiplam a OAV101 mantuvieron o mejoraron los hitos de desarrollo motor con base en las mediciones de las escalas CHOP-INTEND, HINE y la escala de Hammersmith ampliada (HFMSE). No se encontraron señales de seguridad, los datos toxicológicos provisionales presentados no revelaron ningún hallazgo nuevo de alerta.

El tercer requerimiento, sobre el grupo etario al que va dirigida la indicación, el interesado responde “que la edad no debería ser un factor restrictivo del tratamiento y que la mejor estrategia consiste en ofrecer el tratamiento a los pacientes con AME en función del resultado de la evaluación de la relación beneficio/riesgo realizada por los médicos”. Argumenta que, aunque los estudios se desarrollaron en pacientes con edad máxima de 9 meses y un peso máximo de 8,5 kg, la experiencia en mundo real demuestra beneficios clínicos en pacientes menores, lo cual es debido a que la AME es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que causa pérdida irreversible de neuronas motoras, por lo que el tratamiento debería iniciarse lo antes posible.

Al cuarto requerimiento, con relación al estudio AVXS-101-CL-303 (CL-303) y resultados estratificados según número de copias del gen SMN2, informa que los criterios de inclusión permitieron la participación de pacientes con un diagnóstico de atrofia muscular

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

espinal (AME) con 1 o 2 copias del gen SMN2, la totalidad de los 22 participantes incluidos tenían dos copias del gen SMN2. Por lo tanto, no es viable efectuar una estratificación basada en el número de copias del gen SMN2.

Al quinto requerimiento sobre el beneficio clínico del medicamento en lo relacionado con los aspectos cognitivos, comportamentales y desarrollo psíquico, informa que no tiene datos debido a que los estudios no incluyeron dicha evaluación. Sin embargo, describe información del estudio AVXS-101-CL-303 en el que aplicaron las escalas Bayley de desarrollo neonatal e infantil para evaluar la función cognitiva, la función motora y el lenguaje; los resultados evidenciaron respuestas favorables de las subescalas de cognición y comunicación expresiva entre el inicio del estudio y 18 meses después del tratamiento, aunque con un ligero descenso en las puntuaciones totales de la subescala de comunicación receptiva entre el inicio del estudio y los 18 meses.

Al sexto requerimiento, sobre calidad de vida en contraste con las altas de eventos adversos, responde que, dada la naturaleza de la enfermedad, los ensayos se centraron en la supervivencia y los hitos de desarrollo motor. Además, argumenta que debido a la corta edad de los pacientes no se utilizaron herramientas para recoger información sobre calidad de vida. De igual forma, manifiesta que los eventos adversos más relevantes fueron toxicidad hepática, troponinas cardíacas elevadas y trombocitopenia, que son controlados mediante una estricta monitorización y mediante el uso de corticoides profilácticos.

Al séptimo requerimiento, explica que la capacidad de sentarse de forma independiente con el tronco y cabeza erguida durante 30 segundos hace parte de la evaluación clínica de acuerdo con la escala BSID III, herramienta estandarizada para evaluar el desarrollo de cinco dominios en niños de entre 1 y 42 meses. Por último, menciona que dicha escala fue utilizada como desenlace primario para el medicamento Risdiplam.

Al octavo requerimiento, adjunta PSUR del 24/05/22 al 23/05/23 el cual indica que durante los ensayos clínicos fueron expuestos 243 pacientes; en la etapa de experiencia de mercadeo acumulada la exposición al medicamento fue de 3218 pacientes. Fueron actualizadas las advertencias de hepatotoxicidad, el riesgo teórico de tumoregenicidad como resultado de la integración del vector. En general, la experiencia acumulada de seguridad y eficacia para el medicamento Zolgensma, no tuvo cambios de relevancia clínica.

Al noveno interrogante responde que los eventos adversos hepáticos tanto en los ensayos clínicos como en los informes posautorización suelen manifestarse en forma de elevaciones asintomáticas de la ALT o la AST. El PSUR hasta el 23 de mayo de 2023 identificó 1131 casos de pruebas de función hepáticas elevadas sin signos o síntomas asociados en la exposición de 3218 pacientes. En total se identificaron 17 casos de insuficiencia hepática aguda (IHA), 5 de los pacientes recibieron previamente nusinersen por lo que fue considerado el uso de este medicamento como un factor de riesgo. La latencia de la IHA fue de 1-1.5 meses después de la infusión OAV101, no fue necesario trasplante hepático en ninguno de los pacientes. Se presentaron tres fallecimientos, en un paciente IHA formaba parte de un fallo multiorgánico o sistémico terminal con diagnóstico de microangiopatía trombótica (MAT). Los restantes dos fallecimientos se dieron tras una elevación de transaminasas 1 a 2 semanas después de la infusión de OAC101 tratada con

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

corticoides, posteriormente al disminuir la dosis de corticoides entre 1 y 10 días se produjo un segundo incremento de transaminasas con deterioro rápido y progresivo hasta encefalopatía hepática, fallo multiorgánico y muerte. A pesar de ello, el interesado argumenta que el balance riesgo/beneficio se conserva y es favorable, que advertencias y precauciones aparece el riesgo identificado y se debe usar de forma profiláctica corticoides.

Por último, al décimo requerimiento sobre posibles manipulaciones de datos en estudios preclínicos, el interesado aclara que frente a solicitudes de otras agencias regulatorias el productor hizo un trabajo de verificación de un estudio preclínico en ratones SMN Δ 7 n el que se encontró algunas inconsistencias, pero al realizar un análisis integral independiente se llegó a la conclusión de que la aparición de estos nuevos datos preclínicos no influiría en la experiencia clínica con la dosis actual ni a nivel de eficacia ni a nivel de perfil toxicológico del producto.

En conclusión, con base en el análisis del conjunto de la información allegada, la Sala recomienda aprobar el medicamento Zolgensma con la siguiente información así:

Composición:

Cada mililitro contiene onasemnogén abeparvovec con una concentración nominal de 2×10^{13} genomas vectoriales (gv).

Forma farmacéutica: Suspensión para infusión

Indicaciones:

Zolgensma® está indicado en el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con atrofia muscular espinal (AME) con mutaciones bialélicas en el gen de la motoneurona de supervivencia 1 (SMN1).

Limitaciones de uso

- No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la administración repetida de Zolgensma®.

- No se ha evaluado el uso de Zolgensma® en pacientes con AME avanzada (por ejemplo, parálisis completa de las extremidades, dependencia permanente del ventilador)”.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

AME avanzada

Puesto que la AME daña de manera progresiva e irreversible las motoneuronas, el beneficio de Zolgensma en pacientes sintomáticos depende del grado de carga de

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

morbimortalidad en el momento del tratamiento: cuanto antes se instaure el tratamiento mayor será el posible beneficio.

La pérdida progresiva de motoneuronas es irreversible. El médico responsable debe tener en cuenta que este beneficio es considerablemente menor en los pacientes con debilidad muscular profunda e insuficiencia respiratoria, los que precisan respiración asistida permanente y los que no pueden tragar.

No se ha establecido la relación beneficio-riesgo de Zolgensma en los pacientes con AME avanzada que siguen con vida gracias a la respiración asistida permanente y que no tienen capacidad de medro.

Hepatotoxicidad

- La administración del vector AAV puede aumentar las cifras de transaminasas, lo cual puede ser grave.
- Se han observado casos de lesión hepática grave aguda e insuficiencia hepática aguda.
- Los pacientes con disfunción hepática preexistente o infección vírica hepática aguda pueden correr mayor riesgo de presentar lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda.
- En los ensayos clínicos con Zolgensma no se han estudiado pacientes con concentraciones de ALT, AST o bilirrubina total (salvo casos de ictericia neonatal) $>2 \times$ LSN.
- Antes de la infusión, se debe evaluar la función hepática de todos los pacientes mediante una exploración clínica y análisis de laboratorio (p. ej., AST, ALT y bilirrubina total).
- A fin de atenuar el posible aumento de las transaminasas, se debe administrar un corticoesteroide sistémico a todos los pacientes antes y después de la infusión de Zolgensma.
- Debe controlarse la función hepática durante al menos 3 meses tras la infusión.
- En pacientes con disfunción hepática preexistente deben sopesarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de la infusión de Zolgensma frente a los riesgos de no tratar al paciente.

Con el uso de Zolgensma se han notificado casos de respuesta inmunitaria sistémica, incluida hepatotoxicidad inmunitaria, que normalmente se manifiesta con concentraciones elevadas de ALT o AST y a veces con lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda. La hepatotoxicidad inmunitaria puede exigir el ajuste del régimen de tratamiento con corticoesteroides, bien prolongando su duración, aumentando la dosis o prolongando la disminución gradual de los corticoesteroides.

Las cifras de AST, ALT y bilirrubina total deben evaluarse antes de la infusión de Zolgensma, y controlarse de forma semanal durante 30 días después de la administración de Zolgensma y cada dos semanas durante otros 60 días hasta el final del período de disminución gradual de la dosis del corticoesteroide, o durante más tiempo de ser necesario. No debe considerarse la disminución gradual de la dosis de corticoesteroides

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sistémicos hasta que las cifras de AST y ALT sean inferiores al doble del límite superior de la normalidad ($<2 \times \text{LSN}$)

Respuesta inmunitaria sistémica

Una infección simultánea (por ejemplo, respiratoria) podría aumentar el riesgo de una respuesta inmunitaria sistémica grave. Se recomienda una mayor vigilancia en el diagnóstico y el tratamiento activo de la infección. La administración de Zolgensma debe posponerse en pacientes con infecciones simultáneas hasta que la infección se haya resuelto o esté controlada. Se recomienda la profilaxis estacional frente al virus respiratorio sincicial, que debe estar actualizada.

El médico responsable del tratamiento debe tener presente la posibilidad de que aparezca una insuficiencia suprarrenal al prolongar la duración del tratamiento con corticoesteroides o aumentar su dosis.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos con Zolgensma fue necesario confirmar la existencia de títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 antes de la infusión. No se ha determinado si la infusión de Zolgensma puede representar un riesgo de respuesta inmunitaria en los pacientes con títulos más altos de anticuerpos anti-AAV9 preexistentes. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en los pacientes con títulos de anticuerpos anti-AAV9 al inicio superiores a 1:50. Los pacientes deben someterse a pruebas para detectar la presencia de anticuerpos anti-AAV9 antes de la infusión de Zolgensma. El análisis puede repetirse si se obtiene un título de anticuerpos anti-AAV9 superior a 1:50. Después de la infusión de Zolgensma se producirá una respuesta inmunitaria a la cápside del AAV9. Trombocitopenia En los ensayos clínicos con Zolgensma, se observaron reducciones transitorias de las cifras de plaquetas, algunas de las cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia AAV9.

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos con Zolgensma, se observaron reducciones transitorias de las cifras de plaquetas, algunas de las cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia. En la mayoría de los casos, se observó una cifra más baja de plaquetas en la primera semana posterior a la infusión de Zolgensma.

Se debe determinar la cifra de plaquetas antes de la infusión de Zolgensma y, posteriormente, deben vigilarse estos valores de forma periódica, semanalmente durante el primer mes y cada dos semanas durante el segundo y tercer mes hasta que la cifra de plaquetas regrese a los valores iniciales.

Microangiopatía trombótica

Se ha notificado microangiopatía trombótica (MAT) con el uso de Zolgensma después de la comercialización (véase el apartado 7 Reacciones adversas). La MAT se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda. Se han descrito casos al cabo de aproximadamente una semana después de la infusión de

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Zolgensma. En algunos casos se identificó que la activación simultánea del sistema inmunitario (p. ej., infecciones, vacunaciones) es un factor que contribuye a la manifestación de este trastorno.

La trombocitopenia es una característica fundamental de la MAT, por lo que es necesario controlar la cifra de plaquetas, así como los signos y síntomas de MAT, tales como hipertensión arterial, aumento de la equimosis, convulsiones o disminución de la diuresis. En caso de que estos signos y síntomas se manifiesten en presencia de trombocitopenia, debe realizarse una evaluación diagnóstica adicional de la anemia hemolítica y la disfunción renal. Si aparecen signos, síntomas o signos analíticos compatibles con la MAT, se debe consultar inmediatamente a un hematólogo o nefrólogo pediátrico para tratar la MAT según esté clínicamente indicado.

Cifras elevadas de troponina I

Se observaron aumentos en las cifras de troponina I cardíaca tras la infusión de Zolgensma.

Las cifras elevadas de troponina I en algunos pacientes pueden ser indicativas de una posible lesión del tejido miocárdico. No se han observado hallazgos cardíacos clínicos preocupantes tras la administración de Zolgensma. En estudios en animales se presentó toxicidad cardíaca. Se deben determinar las cifras de troponina I antes de la infusión de Zolgensma y vigilarse tras la infusión de Zolgensma durante al menos 3 meses o más, a criterio del profesional sanitario. Es necesario considerar la posibilidad de consultar a un cardiólogo según sea necesario.

Administración de corticoesteroides sistémicos y vacunas elaboradas con microbios vivos

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a los pacientes que reciben dosis altas de corticoesteroides (es decir, ≥ 2 semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente) antes y después de la infusión de Zolgensma.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se evaluó la seguridad de Zolgensma en 99 pacientes que recibieron Zolgensma en la dosis recomendada ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg) de cinco estudios clínicos sin enmascaramiento (CL-101, CL303, CL-302, CL-304, CL-306). En el momento de la administración, la edad de los pacientes era de entre 0,3 y 7,9 meses (intervalo de pesos: de 3,0 a 8,4 kg).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) tras la administración de Zolgensma fueron aspartato-transaminasa elevada, alanina-transaminasa elevada, transaminasas elevadas, vómitos, trombocitopenia, troponina elevada, γ -glutamilttransferasa elevada y pirexia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la Tabla 7-1 se presentan las reacciones adversas identificadas con el uso de Zolgensma en todos los pacientes tratados por infusión intravenosa en la dosis recomendada.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema (SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica su categoría de frecuencia según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 7-1 Reacciones adversas tras el tratamiento intravenoso con Zolgensma

Reacción adversa	Tasa, % (N = 99)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ^{a)}	6,1	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	8,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia (fiebre)	5,1	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Aspartato-transaminasa elevada	20,2	Muy frecuente
Alanina-transaminasa elevada	16,2	Muy frecuente
Transaminasas elevadas ^{b)}	13,1	Muy frecuente
γ -glutamilttransferasa elevada	5,1	Frecuente
Troponina elevada ^{c)}	5,1	Frecuente
^{a)} Trombocitopenia incluye trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido. ^{b)} Transaminasas elevadas incluye transaminasas elevadas e hipertransaminasemia. ^{c)} Troponina elevada incluye troponina elevada y troponina T elevada.		

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

Desde la comercialización de Zolgensma, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia que, por ello, se considera desconocida. Las reacciones adversas se detallan conforme a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7-2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Microangiopatía trombótica
Trastornos hepatobiliares
Insuficiencia hepática aguda
Lesión hepática aguda

Descripción de reacciones adversas de interés Trastornos hepatobiliares

Algunos pacientes han presentado elevaciones de AST y ALT $>20 \times$ LSN sintomáticas (p. ej., vómitos, ictericia) que se resolvieron con el uso de prednisolona; en ocasiones fue necesario prolongar la duración del tratamiento o aumentar la dosis (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). Fuera de los ensayos clínicos, incluido el período desde la comercialización, se han notificado casos de niños que desarrollan signos y síntomas de insuficiencia hepática aguda (p. ej., ictericia, coagulopatía, encefalopatía) en los dos meses posteriores al tratamiento con Zolgensma, a pesar de recibir tratamiento profiláctico con corticoesteroides antes y después de la infusión. De acuerdo con los informes presentados, tras el diagnóstico se administró tratamiento inmunomodulador con corticoesteroides. Los niños se recuperaron.

Trombocitopenia transitoria

Se observaron reducciones transitorias con respecto al valor inicial en la cifra media de plaquetas, algunas de las cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia, en varios momentos posteriores a la administración que, normalmente, se resolvieron en el plazo de dos semanas. Las disminuciones en la cifra de plaquetas fueron más notorias durante la primera semana de tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas clínicos asociados a la reducción de la cifra de plaquetas.

Aumento de las cifras de troponina I

Tras la infusión de Zolgensma se observaron aumentos en las cifras de troponina I cardíaca de hasta $0,2 \mu\text{g/l}$. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Inmunogenia

La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por distintos factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el momento de obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. En los estudios clínicos se determinaron los títulos de anticuerpos anti-AAV9 antes y después de la terapia génica.

En los ensayos clínicos con Zolgensma, todos los pacientes que recibieron este medicamento tenían títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 al inicio. Se registraron aumentos medios con respecto al valor inicial en el título de anticuerpos anti-AAV9 en todos los pacientes, en todos los puntos temporales salvo uno, lo cual refleja

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

una respuesta normal al antígeno vírico exógeno. Algunos pacientes tuvieron títulos de anticuerpos anti-AAV9 que superaron el nivel de cuantificación; sin embargo, la mayoría de estos pacientes no presentaron reacciones adversas potencialmente significativas desde el punto de vista clínico. Por ende, no se ha establecido ninguna relación entre los títulos elevados de anticuerpos anti-AAV9 y las posibles reacciones adversas o los parámetros de eficacia.

En el estudio clínico AVXS-101-CL-101, se analizaron los títulos de anticuerpos anti-AAV9 en 16 pacientes: 13 tuvieron títulos inferiores a 1:50 y se incluyeron en el estudio; tres pacientes tuvieron títulos superiores a 1:50, dos de los cuales se volvieron a analizar tras la suspensión definitiva de la lactancia y tuvieron valores de títulos inferiores a 1:50, por lo que ambas se incluyeron en el estudio. No se dispone de ninguna información sobre si debe limitarse la lactancia en las madres que puedan ser seropositivas para anticuerpos anti-AAV9. Todos los pacientes tuvieron títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 antes del tratamiento con Zolgensma y, posteriormente, presentaron un incremento previsto en los títulos de anticuerpos anti-AAV9 a niveles de por lo menos 1:102 400 y hasta niveles superiores a 1:819 200. Ningún paciente tratado con Zolgensma presentó una respuesta inmunitaria al transgén.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. No se prevé ninguna interacción con medicamentos antivíricos. No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos, como la triple vírica y la vacuna contra la varicela, en pacientes que reciben una dosis inmunosupresora de corticoesteroides (es decir, ≥ 2 semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente), ya que las dosis elevadas de corticoesteroides pueden reducir la respuesta inmunitaria a estas vacunas. Cuando sea factible, debe ajustarse el calendario de vacunación del paciente para permitir la administración concomitante de corticoesteroides antes y después de la infusión de Zolgensma (véase el apartado 4 Posología y administración). No se excluye la profilaxis estacional frente al virus respiratorio sincicial.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Solamente un profesional sanitario debe infundir Zolgensma. A fin de mejorar la trazabilidad del medicamento biológico, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado. Después de la infusión de Zolgensma, se producirá una respuesta inmunitaria a la cápside del vector vírico adenoasociado de serotipo 9 (AAV9), por lo que los pacientes no deben volver a recibir ninguna dosis de Zolgensma. Zolgensma está destinado para un único tratamiento.

Posología

La dosis recomendada de Zolgensma es de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El kit de Zolgensma viene en dos tamaños de viales (5,5 u 8,3 ml). Cada vial contiene una concentración nominal de $2,0 \times 10^{13}$ gv/ml. El kit y la dosis adecuados de Zolgensma dependen del peso corporal del paciente (Tabla 4-1).

Tabla 4-1 Posología recomendada en función del peso corporal del paciente

Intervalo de peso del paciente (kg)	Dosis (gv)	Volumen total de dosis ^a (ml)
2,6-3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1-3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6-4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1-4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6-5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1-5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6-6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1-6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6-7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1-7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6-8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1-8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6-9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1-9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6-10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1-10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6-11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1-11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6-12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1-12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6-13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1-13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6-14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1-14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6-15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1-15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6-16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1-16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6-17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1-17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6-18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1-18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6-19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1-19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6-20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Intervalo de peso del paciente (kg)	Dosis (gv)	Volumen total de dosis ^a (ml)
20,1-20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6-21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^aNOTA: El volumen de dosis se calcula con el límite superior del intervalo de peso del paciente.

Debido al mayor riesgo de presentar una respuesta inmunitaria sistémica grave, la administración de Zolgensma se debe posponer en pacientes con infecciones simultáneas, hasta que la infección se haya resuelto o esté controlada. En el momento de administrar Zolgensma, no debe haber signos ni síntomas clínicos evidentes de infección.

Análisis y controles de laboratorio para evaluar la seguridad

Antes de la infusión de Zolgensma deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio iniciales:

- Ensayo de anticuerpos contra el AAV9 (el análisis puede repetirse si se obtiene un título de anticuerpos anti-AAV9 superior a 1:50)
- Función hepática: alanina-transaminasa (ALT), aspartato-transaminasa (AST) y bilirrubina total • Creatinina
- Hemograma completo (debe incluir hemoglobina y cifra de plaquetas)
- Troponina I Después de la infusión de Zolgensma, deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio de forma periódica (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones):
- Función hepática: ALT, AST y bilirrubina total
- Cifra de plaquetas
- Troponina I

Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes y después de la infusión de Zolgensma

Algunos pacientes presentaron aumentos transitorios de las transaminasas hepáticas tras el tratamiento con Zolgensma. Para controlar un posible aumento de las transaminasas hepáticas, todos los pacientes deben recibir corticoesteroides sistémicos por vía oral antes y después de la administración de Zolgensma.

Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes de la infusión de Zolgensma

Un día antes de la infusión de Zolgensma, debe administrarse prednisolona por vía oral en una dosis de 1 mg/kg/d (o una dosis equivalente si se emplea otro corticoesteroide).

Tratamiento continuado con corticoesteroides sistémicos tras la infusión de Zolgensma

- Se debe administrar una dosis diaria de 1 mg/kg/d de prednisolona (o una dosis equivalente si se emplea otro corticoesteroide) durante 30 días después de la infusión de Zolgensma.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Al final de los 30 días de tratamiento corticoesteroideo sistémico, debe controlarse el estado del hígado mediante una evaluación clínica y el análisis de las cifras de ALT, AST y bilirrubina total.
- En pacientes con resultados irrelevantes (exploración clínica normal, concentraciones de bilirrubina total, y ALT y AST inferiores a 2 veces el LSN): No se debe suspender de forma abrupta la administración de corticoesteroides sistémicos, sino reducirla gradualmente. La dosis de corticoesteroides se reducirá gradualmente a lo largo de los siguientes 28 días.
- Si las anomalías de la función hepática persisten, se debe continuar el tratamiento con corticoesteroides sistémicos (dosis equivalente a 1 mg/kg/d de prednisolona por vía oral) hasta que los valores de AST y ALT estén por debajo de dos veces el límite superior de la normalidad y todas las demás evaluaciones regresen a los valores normales; después, debe reducirse gradualmente la dosis de corticoesteroides durante los siguientes 28 días o más si es necesario. No se debe suspender de forma abrupta la administración de corticoesteroides sistémicos, sino reducirla gradualmente.
- Debe controlarse la función hepática durante al menos 3 meses tras la infusión de Zolgensma.
- Considere la posibilidad de consultar a un gastroenterólogo pediátrico o un hepatólogo pediátrico si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de 1 mg/kg/d de prednisolona oral. Si el tratamiento con corticoesteroides orales no se tolera o no es efectivo, se podría considerar la administración intravenosa de corticoesteroides, si está indicado desde el punto de vista clínico.

Las variaciones respecto de estas recomendaciones quedan a criterio del médico responsable. Si el médico utiliza otro corticoesteroide en lugar de la prednisolona, deben tenerse en cuenta los mismos aspectos y enfoques, según corresponda, para reducir gradualmente la dosis de corticoesteroide luego de 30 días después de la infusión de Zolgensma. Cuando sea factible, debe ajustarse el calendario de vacunación del paciente para permitir la administración concomitante del corticoesteroide antes y después de la infusión de Zolgensma.

Poblaciones especiales Disfunción renal

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma en recién nacidos prematuros (es decir, antes de que cumplan la edad gestacional a término). No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en estos pacientes.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hay pocos datos acerca del tratamiento en pacientes de al menos 2 años de edad o con peso superior a 13,5 kg. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en estos pacientes.

Modo de administración

Zolgensma debe administrarse solamente mediante infusión intravenosa única.
Preparación de Zolgensma

- Zolgensma debe prepararse de manera aséptica.
- Descongele Zolgensma:
- Kit de 9 viales: en el refrigerador (2-8 °C) durante alrededor de 12 horas, o a temperatura ambiente (20-25 °C) durante aproximadamente 4 horas.
- Kit de 14 viales: en el refrigerador (2-8 °C) durante alrededor de 16 horas, o a temperatura ambiente (20-25 °C) durante aproximadamente 6 horas.
- No use Zolgensma a menos que esté descongelado.
- Si se descongela en el refrigerador, retire el medicamento del refrigerador el día de la administración.
- Cuando se descongela, Zolgensma es un líquido límpido o ligeramente opaco, de incoloro a blanuzco y sin partículas. Antes de la infusión, inspeccione visualmente los viales para cerciorarse de que no haya partículas sólidas ni un cambio de coloración. No use los viales si observa partículas o un cambio de color.
- NO AGITE EL MEDICAMENTO.
- Inmediatamente antes de la administración, extraiga el volumen de dosis correspondiente de todos los viales con la jeringa, quite el aire de la jeringa, tápela y llévela al lugar donde se aplicará la infusión al paciente.
- Una vez extraída la dosis con la jeringa, debe usarse en un plazo de 8 horas. Deseche la jeringa con el medicamento si no se infunde dentro del plazo de 8 horas.
- NO VUELVA A CONGELARLO.

Instrucciones para la infusión intravenosa

- Coloque un catéter primario en una vena periférica (extremidad superior o inferior).
- Se recomienda insertar un catéter de respaldo.
- Programe la bomba de la jeringa para el cebado con solución salina, o cebe la tubuladura manualmente con solución salina.
- Administre Zolgensma en infusión lenta de 60 minutos. No lo administre en inyección intravenosa rápida o en embolada.
- Una vez finalizada la infusión, enjuague la vía con solución salina.
- Selle los viales usados de Zolgensma en una bolsa para residuos con riesgo biológico y deséchela en un recipiente para este tipo de residuos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N200

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
M09AX09	ONASEMNOGÉN ABEPARVOVEC	SUSPENSIÓN PARA INFUSIÓN	2 x 10 ¹³ genomas vectoriales / mL (Vial)

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto Zolgensma 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.

Con respecto a la solicitud de declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, la Sala ratifica la negación teniendo en cuenta que no procede dado que la molécula que ejerce la actividad terapéutica es un análogo natural.

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.

3.1.2.3 LAMZEDE®

Expediente :20223484
 Radicado :20221032639 / 20231141405 / 20231178657
 Fecha :07/07/2023
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial contiene 10 mg de Velmanasa alfa

Forma farmacéutica: Polvo para solución para perfusión.

Indicaciones:

Tratamiento enzimático sustitutivo para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa-manosidosis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001981 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231141405 / 20231178657 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2023001981 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB para Velmanasa alfa polvo para solución para perfusión (LAMZEDE®). El interesado solicita evaluación farmacológica y aprobación del inserto e información para prescribir allegado mediante Radicado No. 20201007056, Versión h-3922-es-II-18- d+25 allegado mediante Radicado 20221032639.

La sala requirió al interesado así: *“si bien el medicamento produce una disminución consistente en las concentraciones séricas de oligosacáridos, no es clara una correlación de esta variable con los desenlaces de relevancia clínica, por tanto, la Sala solicita al interesado presentar estudios clínicos adicionales con adecuada metodología y tiempo de seguimiento que permitan establecer la real eficacia, seguridad e impacto en la calidad de vida de los pacientes”.*

Para estos cuestionamientos el interesado expresa que “en el estudio rhLAMAN-03, se observaron aumentos en la mayoría de las pruebas de capacidad funcional, con significación estadística para la 3MSCT y la prueba de destreza manual Bruininks-Oseretsky (BOT2), la coordinación bilateral BOT2 y la velocidad y agilidad de carrera BOT2, tanto en la evaluación a los 3 meses como a los 6 meses. En el caso de la 6MWT, la mejora observada tanto en la evaluación de los 3 meses como en la de los 6 meses, a pesar de no ser estadísticamente significativa, fue clínicamente relevante. Además, se observó un aumento estadísticamente significativo en la medición global de Leiter R; edad de equivalencia total, desde el inicio hasta la evaluación a los 6 meses. En particular, todas las subpruebas de Leiter R mostraron aumentos, aunque la significación estadística sólo se observó para el orden secuencial. Con respecto a la función pulmonar, se observó un aumento clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, aunque no fuera estadísticamente significativo (hay que tener en cuenta que varios pacientes sólo realizaron parte de las pruebas o no las realizaron en absoluto, tanto en las evaluaciones basales como en las de los 3 y 6 meses).”

En el estudio rhLAMAN-04, el rendimiento en la 3MSCT aumentó de forma casi significativa desde el valor basal (156,70 pasos totales) hasta el mes 3 (172,30 pasos totales; $p=0,081$) y de forma estadísticamente significativa hasta el mes 6 (187,89 pasos totales; $p=0,005$), y luego se mantuvo estable hasta el mes 18 (197,22 pasos totales; $p=0,004$ frente al valor basal). El rendimiento en 6MWT aumentó significativamente desde el valor basal (444,45 m) hasta el Mes 3 (485,00 m; $p=0,031$) y durante todo el ensayo hasta el Mes 18 (524,00 m; $p=0,009$). Los aumentos de la función pulmonar también fueron estadísticamente significativos. En cuanto a los niveles de audición, se observó una ligera disminución (del 6-7%) de la pérdida auditiva desde el inicio hasta el mes 18, aunque no fue estadísticamente significativa. En cuanto al desarrollo cognitivo, se observaron aumentos significativos transitorios (entre un 6 y un 14%) en la edad equivalente de Leiter R para

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

completar formularios, el orden secuencial y la edad equivalente total en el Mes 6 y/o el Mes 18, mientras que las analogías de diseño, el suelo de figuras, el plegado de papel y el patrón repetido no cambiaron significativamente desde el inicio. Además, se menciona anteriormente que «Los niveles de oligosacáridos tuvieron una disminución progresiva en el LCR que fue estadísticamente significativa hasta el mes 12, pero a partir de ese momento hubo un aumento hasta el mes 18». Cabe señalar que este aumento fue leve y que en el mes 18 los niveles de oligosacáridos en LCR seguían estando muy por debajo de los niveles basales.

En el estudio rhLAMAN-05 no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los criterios de valoración funcionales, pero se observó una tendencia de mejora en varios criterios de valoración, como el 3MSCT, el 6MWT, la FVC, el FEV1, el BOT2 y las pruebas cognitivas y de audición.

El interesado nos explica que en “...el estudio de fase 3 controlado con placebo rhLAMAN-05 se observó una tendencia consistente de progresión de la enfermedad más favorable en los pacientes tratados con Lamzede. La significación estadística sólo se observó para los marcadores farmacodinámicos, pero las tendencias también fueron favorables para todos los criterios de valoración funcionales y de calidad de vida, tanto en pacientes pediátricos como adultos (con significación estadística presente en los pacientes pediátricos para algunos criterios de valoración clínicos) ...”.

Para el ensayo rhLAMAN-10 el interesado aclara que en el estudio participaron 33 pacientes.

También reconocen que no se produjeron cambios estadísticamente significativos en ninguno de los criterios de valoración del CHAQ desde el inicio hasta cualquier punto temporal o hasta la última observación. Sin embargo, los cambios desde el inicio en el Índice de Discapacidad CHAQ sí alcanzaron la mejoría mínima clínicamente importante de 0,13 en los meses 6, 18, 36 y en la última observación en los pacientes de edad <18 años, y en los meses 18 y 36 en los pacientes de edad ≥18 años. Para la EAV del dolor CHAQ, la mejoría mínima clínicamente importante de una disminución ≥8,2% desde el inicio hasta la última observación no se alcanzó para los pacientes cuyo estudio parental fue rhLAMAN-02, pero sí para aquellos cuyo estudio parental fue rhLAMAN-05 (en general y para los pacientes de <18 y ≥18 años).

En el análisis integrado del estudio rhLAMAN-10, 33 pacientes tratados e inscritos en estudios anteriores fueron evaluados hasta los 48 meses de seguimiento. Este estudio mostró cambios estadísticamente significativos en varios criterios de valoración clínicos. No hubo significación estadística en los pacientes adultos, pero se observó una tendencia de casi estabilización, con una ligera mejoría en algunos casos. El interesado señala que la estabilización es un logro notable en una enfermedad degenerativa progresiva como la alfa mannosidosis.

Para este estudio el interesado trae un nuevo corte donde evalúa la progresión de la enfermedad durante un seguimiento más prolongado. En concreto, se añadieron 7 años de datos de seguimiento para 15 pacientes y, en comparación con el análisis integrado anterior, el periodo de seguimiento se incrementó hasta 144 meses (12 años) para 2 sujetos. Los resultados de este nuevo análisis integrado con fecha de corte de febrero de

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2023 se presentan en el informe preliminar ad hoc donde los oligosacáridos séricos se reducen un 55,5% (media) y un 69,0% (mediana) en relación con el valor basal del tratamiento. Con respecto a los criterios de valoración funcionales (3MSCT, 6MWT, FVC por ciento predicho, FVC volumen) se observan mejoras estadísticamente significativas en los pacientes pediátricos, mientras que en los pacientes adultos se observa casi una estabilización (un ligero aumento no significativo o una ligera disminución no significativa). Aunque parte de la mejora funcional observada en los pacientes pediátricos podría deberse al crecimiento, la mejora en el porcentaje de CVF predicha (que es un parámetro corregido por la edad) muestra que el desarrollo del niño/adolescente no puede ser la única razón de la mejora.

La Sala considera promisorios los resultados de la evidencia clínica allegada, sin embargo, recomienda que lo más conveniente es que los pacientes con esta condición tengan la oportunidad de ser incluidos en estudios clínicos que permitan disminuir la incertidumbre respecto a posibles beneficios y riesgos, estudios que deben ser diseñados y ejecutados con el menor riesgo de sesgo posible, con protocolos, fuentes de financiación y distribución de retornos claramente definidos.

Debido a la alta incertidumbre en relación con los potenciales beneficios y riesgos derivados de las limitaciones de la evidencia clínica allegada la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 ALTEBREL® 25 MG/0,5 ML

Expediente :20211560
Radicado :20211190769 / 20241007738
Fecha :16/01/2024
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S.

Composición:

Cada 0.5 mL contiene 25 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Altebrel, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

También está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato.

Solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil

Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Altebrel mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Psoriasis pediátrica en placas

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011279 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 numeral 3.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241007738 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2023011279 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 numeral 3.2.1. SEMNNIMB para etanercept solución inyectable 0,5 mL contiene 25 mg (altebrel®) Así mismo, solicita aprobación de inserto versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190769, Información para prescribir versión EPL-02-1018, allegado mediante Radicado No. 20211190769 y instructivo de uso versión EPL-02-1018, allegado mediante Radicado No.20211190769.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada 0.5 mL contiene 25 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Altebrel, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado.

También está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato.

Solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Altebrel mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Contraindicaciones:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Sepsis o riesgo de sepsis.

No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento, teniendo en cuenta que la media de la semivida de eliminación de etanercept es aproximadamente 70 horas (rango 7 a 300 horas).

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso. Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos).

En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento. Debe suspenderse la administración si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia, en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, tales como diabetes avanzada o mal controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo tuberculosis miliar, y tuberculosis con localización extra-pulmonar en pacientes en tratamiento.

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva (latente) antes de empezar el tratamiento. Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con una historia personal de tuberculosis o un posible contacto previo con la tuberculosis y previas y/o actuales terapias inmunosupresivas. Los estudios de detección adecuados, por ejemplo, análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax, deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que se registre en la Tarjeta de Información del Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se debe iniciar la terapia si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (latente), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia anti-tuberculosis antes del inicio del tratamiento, y de acuerdo con las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/ beneficio de la terapia debe ser considerado cuidadosamente.

Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de hepatitis B en pacientes que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido tratamiento concomitante con antagonistas del TNF, incluyendo Altebrel®. Estas notificaciones incluyen casos de reactivación de hepatitis B en pacientes que eran anticuerpos antiHBc positivos, pero antígeno HBs negativos. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar tratamiento con Altebrel®.

En el caso de los pacientes cuyo resultado para la infección por VHB sea positivo, se recomienda consultar a un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Debe actuarse con precaución cuando se administre Altebrel® a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe monitorizar a estos pacientes durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo, para detectar síntomas y signos de una infección activa por VHB. No se dispone de datos adecuados de pacientes infectados por VHB y tratados con antivirales en combinación con antagonistas TNF. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Altebrel® e iniciarse un tratamiento antiviral efectivo junto con el tratamiento de apoyo apropiado.

Empeoramiento de la hepatitis C

Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con Altebrel®. Se debe utilizar Altebrel® con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con anakinra

La administración concomitante de Altebrel® y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de Altebrel®. Esta combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Altebrel® y anakinra.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Altebrel® dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones alérgicas

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de Altebrel®. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria: se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con Altebrel® debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo Altebrel®, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Altebrel®, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Altebrel® y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.

La seguridad y eficacia de Altebrel® en pacientes con inmunosupresión no han sido evaluadas.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de post comercialización.

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF.

En el periodo post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

neoplasia. En el periodo de post-comercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años de edad), incluyendo Altebrel®.

Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas.

Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Altebrel®. De manera muy infrecuente, se han notificado casos post comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con Altebrel®. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Combinando los resultados de ensayos clínicos controlados, se observaron más casos de NMSC en los pacientes que recibieron Altebrel® en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis.

Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con Altebrel®. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Altebrel®. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este ensayo la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Altebrel® fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron Altebrel, de lo cual se desconoce el significado clínico.

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Altebrel puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes.

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con Altebrel se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Altebrel los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como, por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas,

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sangrado, palidez) mientras están tratándose con Altebrel, deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente incluyendo un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Altebrel.

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Altebrel. Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndromes de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal).

Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Altebrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Altebrel a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide, la combinación de Altebrel y metotrexato, no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de Altebrel cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los ensayos de Altebrel y metotrexato solos. Están en marcha ensayos a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando Altebrel se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), no ha sido establecida.

No se ha estudiado el uso de Altebrel en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos, en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Los médicos deben tener precaución cuando se use Altebrel en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Ha habido informes post comercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando Altebrel. También se han observado casos raros (<0,1%) de ICC de novo, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de Altebrel® en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Altebrel®.

Hepatitis alcohólica

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con Altebrel® o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a grave, Altebrel® no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Altebrel® fue significativamente superior tras 6 meses. En consecuencia, Altebrel® no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen Altebrel® en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Granulomatosis de Wegener

En un ensayo controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con Altebrel® en adición a la terapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) para una duración media de 25 meses, no se ha demostrado que Altebrel® sea un tratamiento eficaz para la granulomatosis de Wegener. La incidencia de neoplasias no cutáneas de diferentes tipos fue significativamente más elevada en pacientes tratados con Altebrel® que en pacientes del grupo de control.

No se recomienda Altebrel® para el tratamiento de la granulomatosis. Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes.

En pacientes que reciben medicación para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con Altebrel®, necesitándose una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En un ensayo fase III en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que han recibido Altebrel® en comparación con pacientes más jóvenes.

De todas formas, se debe tener precaución cuando se trata a pacientes de edad avanzada y con particular atención con respecto a la ocurrencia de infecciones.

Población pediátrica

Vacunas

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos sean vacunados de acuerdo a los calendarios de vacunación previstos, antes de iniciar el tratamiento con Altebrel®.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y uveítis en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) Se han notificado casos de EII y uveítis en pacientes con AIJ que estaban en tratamiento con Altebrel.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con Altebrel®. Los antagonistas de TNF, como Altebrel®, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con Altebrel®. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de Altebrel®, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves.

Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Altebrel®, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías:

muy frecuentes (mayor o igual que 1/10); frecuentes (mayor o igual que 1/100 a <1/10); poco frecuentes (mayor o igual que 1/1.000 a <1/100); raras (mayor o igual que 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)*		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)*	Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)*		Reactivación de la hepatitis B, infección por <i>Listeria</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4)	Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4)

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica) *
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos*	Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos del sistema nervioso				Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones		
Trastornos oculares			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardiacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ver sección 4.4)	Insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4)		

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*		
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas aumentadas*	Hepatitis autoinmune*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción	Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme	Necrosis epidérmica tóxica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)*	Pirexia				

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Altebrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Altebrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Altebrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Altebrel, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

En un grupo de 7.416 pacientes tratados con Altebrel en ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis se notificaron 18 linfomas.

Durante el periodo post-comercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma).

Reacciones en la zona de inyección

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con Altebrel tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36% frente a 9%). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes.

La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con Altebrel, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En los ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con Altebrel desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento, frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados con placebo, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Altebrel en monoterapia, con

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

metotrexato en monoterapia o con Altebrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Altebrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con Altebrel y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con Altebrel incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

Durante el uso de Altebrel se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Altebrel en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas). El tratamiento con Altebrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Altebrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas.

En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Altebrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Cándida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis.

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos (1:40) fue superior en los pacientes tratados con Altebrel (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Altebrel frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con Altebrel frente a ningún paciente de los tratados

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con placebo). La proporción de pacientes tratados con Altebrel que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Altebrel sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Enfermedad pulmonar intersticial

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con anakinra

En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Altebrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Altebrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales $<1.000/\text{mm}^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización.

Enzimas hepáticas aumentadas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18% (frecuencia frecuente).

Hepatitis autoinmune

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,02% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune fue del 0,24% (frecuencia poco frecuente).

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo, a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años, con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria.

Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas (ver también sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas post-operatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían Altebrel durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con Altebrel en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron Altebrel durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrofágica en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis en pacientes con AIJ en tratamiento con Altebrel, entre los que se incluyen un número muy pequeño de casos que experimentaron una recuperación positiva tras interrumpir el tratamiento.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

Interacciones:

Tratamiento concomitante con anakinra

Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con Altebrel® y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento sólo con Altebrel® o sólo con anakinra (datos históricos).

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Altebrel® y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Altebrel®. La combinación Altebrel® y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Altebrel® dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió Altebrel®, los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con Altebrel® o sulfasalazina solos. El significado clínico de esta interacción es desconocido.

Los médicos deben tener cuidado cuando consideren el tratamiento combinado con sulfasalazina.

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Altebrel® se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre medicamentos en ensayos con metotrexato, digoxina o warfarina.

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Altebrel debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Altebrel se les debe dar la Tarjeta de Alerta para el Paciente.

**Altebrel se encuentra disponible en dosis de 25 mg y de 50 mg. Posología
Artritis reumatoide**

25 mg de Altebrel administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada de Altebrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Altebrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Altebrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Altebrel está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.
Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal y hepática No se requiere ajuste de la dosis.

Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

Población pediátrica

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis), dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

Para niños con AIJ, con peso inferior a 25 kg, puede ser más apropiado utilizar el vial de Altebrel 10 mg.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea.

En general, Altebrel no debe utilizarse en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

Si está indicada una repetición del tratamiento con Altebrel, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0,8 mg/Kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

En general, Altebrel no debe utilizarse en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión EPL-02-1018, la información para prescribir versión EPL-02-1018 y el instructivo de uso versión EPL-02-1018 allegados mediante Radicado No. 20211190769.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4,0 del producto Altebrel® 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. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

3.2.2 ALTEBREL® 50 MG/ML

Expediente :20211583
Radicado :20211190986 / 20241035057
Fecha :15/02/2024
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 50 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Altebrel, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado.

También está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato.

Solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil

Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Altebrel mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial Espondilitis anquilosante (EA)

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013839 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 numeral 3.2.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20211190986 / 20241035057 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2023013839 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 numeral 3.2.2. SEMNNIMB para etanercept solución inyectable x mL contiene 50 mg (altebrel®) Así mismo, solicita aprobación de inserto versión EPL-02-1018, información para prescribir

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

versión EPL-02-1018, y el instructivo de uso versión EPL-02-1018, allegados mediante Radicado No. 20211190986.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada ml contiene 50 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Altebrel, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado.

También está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato.

Solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil

Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Altebrel mejora la función física en pacientes con

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial Espondilitis anquilosante (EA)

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Sepsis o riesgo de sepsis.

No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento, teniendo en cuenta que la media de la semivida de eliminación de etanercept es aproximadamente 70 horas (rango 7 a 300 horas).

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso. Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos).

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento. Debe suspenderse la administración si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia, en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, tales como diabetes avanzada o mal controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo tuberculosis miliar, y tuberculosis con localización extra-pulmonar en pacientes en tratamiento.

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva (“latente”) antes de empezar el tratamiento. Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con una historia personal de tuberculosis o un posible contacto previo con la tuberculosis y previas y/o actuales terapias inmunosupresivas. Los estudios de detección adecuados, por ejemplo, análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax, deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que se registre en la Tarjeta de Información del Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

No se debe iniciar la terapia si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (“latente”), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia anti-tuberculosis antes del inicio del tratamiento, y de acuerdo con las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/ beneficio de la terapia debe ser considerado cuidadosamente.

Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de hepatitis B en pacientes que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido tratamiento concomitante con antagonistas del TNF, incluyendo Altebrel®. Estas notificaciones incluyen casos de reactivación de hepatitis B en pacientes que eran anticuerpos antiHbC positivos, pero antígeno HBs negativos. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar tratamiento con Altebrel®.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el caso de los pacientes cuyo resultado para la infección por VHB sea positivo, se recomienda consultar a un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Debe actuarse con precaución cuando se administre Altebrel® a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe monitorizar a estos pacientes durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo, para detectar síntomas y signos de una infección activa por VHB. No se dispone de datos adecuados de pacientes infectados por VHB y tratados con antivirales en combinación con antagonistas TNF. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Altebrel® e iniciarse un tratamiento antiviral efectivo junto con el tratamiento de apoyo apropiado.

Empeoramiento de la hepatitis C

Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con Altebrel®. Se debe utilizar Altebrel® con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con anakinra

La administración concomitante de Altebrel® y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de Altebrel®. Esta combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico.

Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Altebrel® y anakinra.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Altebrel® dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Reacciones alérgicas

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de Altebrel®. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria: se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con Altebrel® debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo Altebrel®, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Altebrel®, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Altebrel® y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.

La seguridad y eficacia de Altebrel® en pacientes con inmunosupresión no han sido evaluadas.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de post comercialización.

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF.

En el periodo post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia. En el periodo de post-comercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años de edad), incluyendo Altebrel®.

Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas.

Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Altebrel®. De manera muy infrecuente, se han notificado casos post comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratados con Altebrel®. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Combinando los resultados de ensayos clínicos controlados, se observaron más casos de NMSC en los pacientes que recibieron Altebrel® en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis.

Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con Altebrel®. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Altebrel®. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este ensayo la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Altebrel® fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron Altebrel, de lo cual se desconoce el significado clínico.

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Altebrel puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes.

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con Altebrel se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Altebrel los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado, palidez) mientras están tratándose con Altebrel, deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente incluyendo un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Altebrel.

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Altebrel. Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndromes de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal).

Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Altebrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Altebrel a pacientes con enfermedad desmielinizante

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide, la combinación de Altebrel y metotrexato, no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de Altebrel cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los ensayos de Altebrel y metotrexato solos. Están en marcha ensayos a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando Altebrel se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), no ha sido establecida.

No se ha estudiado el uso de Altebrel en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos, en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Los médicos deben tener precaución cuando se use Altebrel en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Ha habido informes post comercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando Altebrel. También se han observado casos raros (<0,1%) de ICC de novo, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida.

Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad.

Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de Altebrel® en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Altebrel®.

Hepatitis alcohólica

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con Altebrel® o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a grave, Altebrel® no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Altebrel® fue significativamente superior tras 6 meses. En consecuencia, Altebrel® no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen Altebrel® en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Granulomatosis de Wegener

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un ensayo controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con Altebrel® en adición a la terapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) para una duración media de 25 meses, no se ha demostrado que Altebrel® sea un tratamiento eficaz para la granulomatosis de Wegener. La incidencia de neoplasias no cutáneas de diferentes tipos fue significativamente más elevada en pacientes tratados con Altebrel® que en pacientes del grupo de control.

No se recomienda Altebrel® para el tratamiento de la granulomatosis. Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes.

En pacientes que reciben medicación para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con Altebrel®, necesitándose una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En un ensayo fase III en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que han recibido Altebrel® en comparación con pacientes más jóvenes.

De todas formas, se debe tener precaución cuando se trata a pacientes de edad avanzada y con particular atención con respecto a la ocurrencia de infecciones.

Población pediátrica

Vacunas

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos sean vacunados de acuerdo a los calendarios de vacunación previstos, antes de iniciar el tratamiento con Altebrel®.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y uveítis en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) Se han notificado casos de EII y uveítis en pacientes con AIJ que estaban en tratamiento con Altebrel.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con Altebrel®. Los antagonistas de TNF, como Altebrel®, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con Altebrel®. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de Altebrel®, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves.

Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Altebrel®, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías:

muy frecuentes (mayor o igual que 1/10);
frecuentes (mayor o igual que 1/100 a <1/10);
poco frecuentes (mayor o igual que 1/1.000 a <1/100);
raras (mayor o igual que 1/10.000 a <1/1.000);
muy raras (<1/10.000);
frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)*		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)*	Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)*		Reactivación de la hepatitis B, infección por <i>Listeria</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4)	Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4)

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica)*
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos*	Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos del sistema nervioso				Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones		
Trastornos oculares			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardiacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ver sección 4.4)	Insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4)		

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*		
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas aumentadas*	Hepatitis autoinmune*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción	Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme	Necrosis epidérmica tóxica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)*	Pirexia				

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Altebrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Altebrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Altebrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Altebrel, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

En un grupo de 7.416 pacientes tratados con Altebrel en ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis se notificaron 18 linfomas.

Durante el periodo post-comercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma).

Reacciones en la zona de inyección

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con Altebrel tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36% frente a 9%). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes.

La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con Altebrel, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En los ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con Altebrel desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento, frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados con placebo, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Altebrel en monoterapia, con

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

metotrexato en monoterapia o con Altebrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Altebrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con Altebrel y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con Altebrel incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

Durante el uso de Altebrel se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Altebrel en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas). El tratamiento con Altebrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Altebrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas.

En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Altebrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis.

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos (1:40) fue superior en los pacientes tratados con Altebrel (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Altebrel frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con Altebrel frente a ningún paciente de los tratados

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con placebo). La proporción de pacientes tratados con Altebrel que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Altebrel sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Enfermedad pulmonar intersticial

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con anakinra

En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Altebrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Altebrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales $<1.000/\text{mm}^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización.

Enzimas hepáticas aumentadas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18% (frecuencia frecuente).

Hepatitis autoinmune

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,02% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune fue del 0,24% (frecuencia poco frecuente).

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo, a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años, con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria.

Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas (ver también sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas post-operatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían Altebrel durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con Altebrel en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron Altebrel durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrofágica en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis en pacientes con AIJ en tratamiento con Altebrel, entre los que se incluyen un número muy pequeño de casos que experimentaron una recuperación positiva tras interrumpir el tratamiento.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

Interacciones:

Tratamiento concomitante con anakinra

Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con Altebrel® y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento sólo con Altebrel® o sólo con anakinra (datos históricos).

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Altebrel® y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Altebrel®. La combinación Altebrel® y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Altebrel® dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió Altebrel®, los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con Altebrel® o sulfasalazina solos. El significado clínico de esta interacción es desconocido.

Los médicos deben tener cuidado cuando consideren el tratamiento combinado con sulfasalazina.

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Altebrel® se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre medicamentos en ensayos con metotrexato, digoxina o warfarina.

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Altebrel debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Altebrel se les debe dar la Tarjeta de Alerta para el Paciente.

**Altebrel se encuentra disponible en dosis de 25 mg y de 50 mg. Posología
Artritis reumatoide**

25 mg de Altebrel administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada de Altebrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Altebrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Altebrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Altebrel está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.
Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal y hepática No se requiere ajuste de la dosis.

Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

Población pediátrica Artritis idiopática juvenil

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis), dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

Para niños con AIJ, con peso inferior a 25 kg, puede ser más apropiado utilizar el vial de Altebrel 10 mg.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea.

En general, Altebrel no debe utilizarse en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

Si está indicada una repetición del tratamiento con Altebrel, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0,8 mg/Kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

En general, Altebrel no debe utilizarse en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión EPL-02-1018, la información para prescribir versión EPL-02-1018 y el instructivo de uso versión EPL-02-1018 allegados mediante Radicado No. 20211190769.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4,0 del producto Altebrel® 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.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. MINIRIN MELT 120 µG

Expediente : 19979333
Radicado : 20211030412
Fecha : 22/02/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada liofilizado oral contiene desmopresina acetato equivalente a 120 mcg de desmopresina.

Forma farmacéutica: Tableta sublingual

Indicaciones: (Del Registro)

MINIRIN® MELT está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central.

MINIRIN® MELT está indicado para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria en pacientes (mayores a 6 años de edad) con valores normales de capacidad de concentración de la orina.

MINIRIN® MELT está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con nocturia asociada con poliuria nocturna, es decir, asociada con una producción nocturna de orina que excede la capacidad vesical.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 3.0, allegado mediante radicado 20211030412
- IPP Versión 3.0, allegado mediante radicado 20211030412

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de: indicaciones, dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones advertencias e interacciones, aprobación de información de inserto y la información para prescribir Versión 3.0, allegados mediante Radicado 20211030412, para el producto Minirin Melt 120 µG, principio activo desmopresina, en las indicaciones modificadas: *“Tratamiento de la diabetes insípida central; Tratamiento de la enuresis primaria nocturna en pacientes mayores de 5 años de edad con capacidad normal de concentrar la orina, y Tratamiento sintomático de adultos con nocturia asociada con poliuria nocturna, es decir, asociada con una producción nocturna de orina que excede la capacidad vesical”*.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con las siguientes modificaciones así:

Nuevas Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la diabetes insípida central.

Tratamiento de la enuresis primaria nocturna en pacientes mayores de 5 años de edad con capacidad normal de concentrar la orina.

Tratamiento sintomático de adultos con nocturia asociada con poliuria nocturna, es decir, asociada con una producción nocturna de orina que excede la capacidad vesical.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Posología y Método de administración

Generales

Los liofilizados orales son administrados por vía sublingual, con lo que se disuelven sin necesidad de tomar agua.

La biodisponibilidad de desmopresina después de la administración de un liofilizado oral de Minirin Melt 120 microgramos corresponde a 0,2 mg de Minirin comprimidos.

Dado que la ingesta de alimentos reduce la absorción y puede, por lo tanto, disminuir el efecto de la desmopresina, este medicamento siempre debe tomarse a la misma hora que las comidas.

Si aparecen síntomas o signos de retención hídrica y/o hiponatremia (cefalea, náusea/vómito, aumento de peso, y en casos graves, convulsiones), se debe interrumpir el tratamiento hasta que el paciente se haya recuperado. Una vez reinstaurado el tratamiento, debe controlarse rigurosamente la ingesta de líquidos.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

De no obtener el efecto clínico deseado dentro de las cuatro semanas con la dosis adecuada, debe finalizarse el tratamiento.

No extraer el liofilizado del blíster presionándolo, ya que se corre el riesgo de que se rompa. Levantar el borde del blíster para liberar el comprimido retirando la lámina de aluminio.

Específico de las indicaciones

Diabetes insípida central

La dosis se indicará en forma individual. La dosis adecuada inicial para niños y adultos es de 60 microgramos tres veces por día, administrada en forma sublingual. Posteriormente, se adecuará la dosis de acuerdo a la respuesta. La dosis diaria variará entre 120 y 720 microgramos. Para la mayoría de los pacientes la dosis recomendada de mantenimiento es de 60 a 120 microgramos, administrada por vía sublingual tres veces al día.

Enuresis primaria nocturna

La dosis inicial recomendada es de 120 microgramos al momento de acostarse, administrados por vía sublingual. La dosis puede ser aumentada hasta 240 microgramos, administrada por vía sublingual en caso de que la dosis más baja sea insuficiente. Se carece de experiencia con el uso de dosis más elevadas que 240 microgramos. Deben seguirse las recomendaciones respecto a la restricción de líquidos.

La duración del tratamiento debe ser, como máximo, de 3 meses. La necesidad de continuar con el tratamiento se evalúa interrumpiendo el tratamiento durante al menos 1 semana, para verificar que el paciente se mantiene seco.

Nocturia

En pacientes con nocturia, debe utilizarse una carta miccional de frecuencia / volumen para realizar el diagnóstico de poliuria nocturna durante al menos 2 días antes de iniciar el tratamiento. Una producción nocturna de orina que exceda la capacidad funcional de la vejiga o que exceda 1 / 3 de la producción de orina de 24 h es considerada como poliuria nocturna.

La dosis inicial recomendada es de 60 microgramos al momento de acostarse, administrados por vía sublingual. Si la dosis no fuera suficientemente efectiva luego de una semana de tratamiento, ésta puede incrementarse hasta 120 microgramos por vía sublingual y, en lo sucesivo, hasta 240 microgramos por vía sublingual mediante aumentos semanales de la dosis. Debe observarse la restricción de líquidos.

Grupos poblacionales especiales

Ancianos

El tratamiento no debe iniciarse en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). En caso de que, el médico decidiera iniciar el tratamiento con desmopresina en estos pacientes,

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

deberá monitorearse los valores de sodio sérico antes de comenzar el tratamiento, luego de tres días, después de un eventual incremento de las dosis y durante el tratamiento, de acuerdo con la evaluación del médico tratante.

Insuficiencia renal

Ver sección Contraindicaciones

Insuficiencia hepática

Ver sección Interacciones

Población pediátrica

Los liofilizados están indicados en el tratamiento de la diabetes insípida central, así como de la enuresis primaria nocturna. Las dosis recomendadas son iguales a las de los adultos.

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicaciones

- **Polidipsia habitual o psicógena (exceso de producción de orina mayor a 40 ml/kg/24 horas);**
- **Antecedentes de insuficiencia cardíaca (conocida o sospechada) y otras condiciones que requieran del tratamiento con diuréticos**
- **Insuficiencia renal moderada a severa (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min);**
- **Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).**
- **Hiponatremia conocida;**
- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

Nuevas Precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se utiliza para las indicaciones de enuresis nocturna primaria y nocturia, la ingesta de líquidos debe limitarse al mínimo posible desde 1 hora antes de la administración y hasta 8 horas después. El tratamiento sin la concomitante reducción en la ingesta de líquidos puede conducir a la **retención hídrica y/o hiponatremia acompañada o no de síntomas y signos de alarma** (cefaleas, náuseas / vómitos, aumento de peso y, en casos severos, convulsiones).

Debe instruirse cuidadosamente a los pacientes y, cuando aplicara, a sus cuidadores sobre la adherencia a la restricción de líquidos.

En pacientes que sufran de “urgencia urinaria/incontinencia urinaria” con causas orgánicas del aumento de la necesidad de micción y nocturia (por ejemplo, hiperplasia prostática benigna [HPB], infecciones urinarias, cálculos o tumores en la vejiga), polidipsia o diabetes mellitus no controlada adecuadamente, deben tratarse las causas específicas.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes ancianos (≥ 65 años), pacientes con sodio en sérico en el límite inferior del rango normal y en pacientes con altos volúmenes diarios de orina (por encima de los 2,8 – 3 litros) puede aumentar el riesgo de hiponatremia.

Debe interrumpirse el tratamiento con desmopresina durante enfermedades agudas intercurrentes caracterizadas por desequilibrio hídrico y/o electrolítico (como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis).

Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de aumento de la presión intracraneal.

La desmopresina debe ser utilizada con precaución en aquellos pacientes caracterizados por un desequilibrio hídrico y/o electrolítico.

Se debe tener especial cuidado para evitar la hiponatremia prestando especial atención a la restricción de líquidos y monitorizando más frecuentemente el suero sódico en los siguientes casos:

- Tratamiento concomitante con medicamentos que se sabe inducen SSIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH), como ser antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina.
- Tratamiento concomitante con AINE
- Este medicamento contiene Manitol. Puede producir un efecto laxante leve.

Nuevas Reacciones adversas:

Reacciones adversas.

Resumen de reacciones adversas

La reacción adversa más seria de la desmopresina es la hiponatremia, que puede causar dolores de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareo, confusión, malestar, problemas de memoria, vértigo, caídas y, en casos severos, convulsiones y coma. La mayoría de los pacientes adultos con nocturia que han sufrido hiponatremia han desarrollado bajos niveles de sodio en plasma luego de tres días de tratamiento con desmopresina. En adultos aumenta el riesgo de hiponatremia con el aumento de la dosis de desmopresina. Además, el riesgo parece ser mayor en las mujeres.

En adultos, la reacción adversa más comúnmente informada durante el tratamiento es la cefalea (12%). Otras reacciones adversas frecuentes son la hiponatremia (6%), mareos (3%), hipertensión (2%), Desórdenes gastrointestinales (náuseas (4%), vómitos (1%), dolores abdominales (3%), diarrea (2%) y estreñimiento (1%). Menos común es la influencia sobre el patrón de sueño y el nivel de conciencia, que puede aparecer como, por ejemplo, insomnio (1%), somnolencia (0,4%) o estado de confusión (0,06%). En los estudios clínicos no se han observado reacciones anafilácticas, si bien se ha recibido información espontánea al respecto.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En niños, las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante el tratamiento han sido cefaleas (1%). Otras reacciones menos frecuentes son sufrimiento psiquiátrico (labilidad afectiva [0,1%], agresión [0,1%], angustia [0,05%], cambios de humor [0,1%], pesadillas [0,05%]), así como Desórdenes gastrointestinales (dolores abdominales [0,65%], náuseas [0,35%], vómitos [0,15%] y diarrea [0,15%]). En los estudios clínicos no se han observado reacciones anafilácticas, si bien se ha recibido información espontánea.

Tabla resumen de reacciones adversas

Adultos

Este resumen se basa en las frecuencias de reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos realizados sobre adultos con desmopresina, por vía oral, para el tratamiento de la nocturia (n =1557), lo cual se combina con la experiencia post comercialización para todas las indicaciones (incluyendo diabetes insípida central). Las reacciones que sólo se han observado en la fase de post comercialización se han agregado bajo la columna que corresponde a la frecuencia “No conocida”.

Sistema de clasificación por órganos MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10.000 a <1/1000)	Frecuencia no conocida
Desórdenes del sistema inmunitario					Reacciones anafilácticas
Desórdenes del metabolismo y la nutrición		Hiponatremia	Hipocalemia		Deshidratación** Hipernatremia*
Desórdenes psiquiátricos			Insomnio	Estado de confusión	
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas*	Mareos*	Somnolencia Parestesia		Calambres* Astenia* Coma*
Desórdenes oftalmológicos			Déficit visual		
Desórdenes del oído y del laberinto			Vértigo*		
Desórdenes cardíacos			Palpitaciones		
Desórdenes vasculares		Hipertensión	Hipotensión ortostática		
Desórdenes respiratorios,			Disnea		

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

torácicos y mediastinales					
Desórdenes gastrointestinales		Nauseas Dolores abdominales * Diarrea Estreñimiento	Dispepsia Flatulencia. Hinchazón y distensión abdominal		
		Vómitos*			
Desórdenes hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas		
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo			Sudoración Prurito Erupción	Dermatitis alérgica	
			Urticaria		
Desórdenes musculoesqueléticos			Espasmos musculares Mialgia		
Desórdenes renales y urinarios		Síntomas vesicales y uretrales			
Desórdenes generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema Fatiga	Malestar* Dolores en el pecho		
			Cuadro gripal		
Detectados en la revisión médica			Aumento de peso*		

* La hiponatremia pueden causar cefaleas. Dolores abdominales, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareos, confusión, malestar, deterioro de la memoria, caídas y, en casos graves, convulsiones y coma.

** Solo observados en casos de diabetes insípida central.

Población pediátrica

Este resumen se basa en la frecuencia de reacciones adversas farmacológicas reportadas en los estudios clínicos realizados sobre niños y adolescentes con desmopresina, por vía oral, para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria (N = 1923). Las reacciones que sólo se vieron en la fase de post comercialización ha se han agregado bajo la columna que corresponde a la frecuencia “no conocida”.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema de clasificación por órganos MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10.000 a <1/1000)	Frecuencia no conocida
Desórdenes del sistema inmunológico					Reacciones anafilácticas
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición					Hiponatremia**
Desórdenes psiquiátricos			Labilidad afectiva** Agresión**	Síntomas de ansiedad Pesadillas*** Modificaciones en el humor	Comportamiento anormal Sufrimiento emocional Depresión Alucinaciones Insomnio
Desórdenes neurológicos		Cefaleas*		Somnolencia	Calambres* Astenia* Coma*
Desórdenes vasculares				Hipertensión	
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos					Epistaxis
Desórdenes gastrointestinales			Dolores abdominales Diarrea Estreñimiento Vómitos*		
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo				Dermatitis alérgica Prurito Sudor Urticaria	
Desórdenes renales y urinarios			Síntomas vesicales y ureterales		
Desórdenes generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema Fatiga	Edema periférico Fatiga		

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*La hiponatremia, puede causar dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareos, confusión, malestar, problemas de memoria, vértigo, caídas y en, casos severos, convulsiones y coma.

**Se ha informado ocurrencia en igual grado en niños y jóvenes (<18 años) posteriormente a la fecha de autorización de comercialización.

***Se ha informado ocurrencia prácticamente solo en niños y jóvenes (<18 años) posteriormente a la fecha de autorización de comercialización.

**** Se ha informado principalmente en niños (<12 años) posteriormente a la fecha de autorización de comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Una reacción adversa común de la desmopresina es la hiponatremia. La causa de la hiponatremia potencial es el efecto antidiurético anticipado. La hiponatremia es reversible y se ha observado con frecuencia que, en niños, ocurre en relación con cambios en la rutina diaria que afectan la ingesta de líquidos y/o la transpiración. En adultos voluntarios tratados por nocturia, se desarrolla principalmente en aquellos pacientes con niveles séricos de sodio en un rango inferior al normal y durante el curso de los primeros días de tratamiento o en relación con un aumento de la dosis. Tanto en adultos como en niños, se debe tener especial atención a las precauciones descritas.

Otras poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes con niveles séricos de sodio en un rango inferior al normal, así como los pacientes con altos volúmenes diarios de orina (superior a 2,8-3 litros) pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar hiponatremia.

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.

Sobredosis

La sobredosis provoca una duración más prolongada de la acción con un aumento del riesgo de retención de agua e hiponatremia.

Aunque el tratamiento de la hiponatremia debe ser ajustado a cada paciente, pueden seguirse las siguientes recomendaciones generales: la hiponatremia se trata mediante la interrupción del tratamiento con desmopresina, la restricción de líquidos y el tratamiento sintomático, si fuera necesario. Si el paciente tuviera síntomas puede administrarse una infusión de sodio isotónica o hipertónica. En caso de retención de líquido seria (calambres y pérdida de conocimiento), debe administrarse tratamiento con furosemida.

Toxicidad: incluso dosis normales pueden, en combinación con gran ingesta de líquidos, producir intoxicación. Dosis de 0,3 microgramos/kg por vía intravenosa y 24 microgramos/kg por vía intranasal han provocado hiponatremia y calambres en niños y adultos. Por otra parte, ni la administración de 40 microgramos por vía intranasal a un bebé de 5 meses, ni la administración de 80 microgramos administrados por vía intranasal a un niño de 5 años produjeron síntoma alguno. Cuatro microgramos administrados por vía parenteral a un recién nacido causaron oliguria y aumento de peso.

Síntomas: cefaleas, náuseas, retención de líquido, oliguria, calambres, edema pulmonar.

Nuevas Interacciones:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las sustancias que se sabe inducen SSIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH), como ser antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, así como algunos antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas, particularmente la clorpropamida, pueden causar un efecto antidiurético que lleve a un incremento del riesgo de retención hídrica y / o hiponatremia.

Los AINE pueden inducir la retención de líquidos/hiponatremia

El tratamiento concomitante con loperamida puede triplicar la concentración plasmática de desmopresina, lo que puede provocar un aumento del riesgo de retención hídrica/hiponatremia. Aunque no se ha investigado, el tratamiento concomitante con otros fármacos que disminuyen el transporte intestinal podría tener el mismo efecto. El tratamiento concomitante con dimeticona puede resultar en una absorción reducida de la desmopresina.

Es improbable que la desmopresina interacte con otros fármacos que afectan el metabolismo hepático, puesto que se conoce a través de estudios *in vitro* con microsomas humanos que la desmopresina no experimenta un metabolismo hepático significativo. Por otra parte, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción *in vivo*.

La ingesta simultánea de alimentos reduce en un 40% la velocidad de absorción de Minirin. No se han observado efectos significativos en la farmacodinamia (producción de orina u osmolalidad).

Con el uso de Minirin comprimidos, no puede descartarse que algunos pacientes puedan experimentar una disminución significativa de la intensidad y la duración del efecto antidiurético con la ingesta simultánea de alimentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La información sobre un número limitado (n = 53) embarazos expuestos en mujeres con diabetes insípida, así como también la información sobre un número limitado (n = 54) de embarazos expuestos en mujeres con enfermedad de von Willebrand indican que la desmopresina no presenta efectos adversos sobre el embarazo ni sobre la salud del feto / neonato. A la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicamente relevantes. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto y el desarrollo post natal. Se deberán tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Lactancia

Los resultados obtenidos a partir de la leche de mujeres en período de lactancia que recibieron altas dosis de desmopresina (300 µg por vía intranasal) indican que la cantidad

de desmopresina que puede ser transferida al lactante es considerable menor a la cantidad requerida para influenciar la diuresis.

La desmopresina pasa a la leche materna, pero a dosis terapéuticas se considera improbable que tenga efectos sobre el bebé.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad. Los análisis in vitro sobre modelos de cotiledón humano han demostrado que no se produce transporte transplacentario de la desmopresina cuando se administra a las concentraciones terapéuticas que corresponden a las dosis recomendadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria
El efecto de Minirin sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria es nulo o despreciable.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.2. DOVATO TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA

Expediente : 20171830
Radicado : 20211287695 / 20231229731
Fecha : 28/08/2023
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

DOVATO® 50 mg + 300 mg tabletas recubiertas con película

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Dovato está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos a partir de los 18 años de edad que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales, que no tengan historia de tratamiento antirretroviral y no tengan sustituciones conocidas asociadas con resistencia a los componentes individuales: dolutegravir y lamivudina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023008256 emitido mediante Acta No. 05 de 2023 numeral 3.4.1.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023008256 emitido mediante Acta No. 05 de 2023 numeral

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.4.1.1. SEMNNIMB, para el producto Dovato tabletas recubiertas con película, principios activos Lamivudina 300 mg + Dolutegravir 50 mg, donde excluyen de la indicación solicitada la población de adolescentes entre 12 a 18 años y la mantienen exclusivamente para el grupo etario “adultos mayores de 18 años”, siendo la nueva indicación solicitada: **“DOVATO está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en adultos a partir de los 18 años de edad que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales”.**

Asimismo, el interesado solicita aprobación del inserto y de la información para prescribir versión GDS05 IPI05-02 de 12 de febrero de 2021, ajustando el grupo etario a adultos mayores de 18 años conforme a la nueva indicación solicitada.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitados por el interesado con la siguiente información:

Composición:

Lamivudina 300 mg + Dolutegravir 50 mg

Indicaciones:

Dovato® está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en adultos a partir de los 18 años de edad que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales.

Nuevas contraindicaciones

- DOVATO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.
- DOVATO no debe administrarse al mismo tiempo con medicinas de ventanas terapéuticas estrechas, que son sustratos de transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2) incluyendo, pero sin limitarse a dofetilida, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina) (Ver interacciones).

Nuevas precauciones y advertencias

Puede ocurrir toxicidad embriofetal cuando se administra durante el tiempo de la concepción y del embarazo temprano. Evitar utilizar en este periodo por el riesgo de defecto del tubo neural.

Se recomienda el uso de métodos efectivos de anticoncepción.

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales relacionadas con dolutegravir y lamivudina. No existen precauciones y advertencias adicionales relacionadas con DOVATO.

Reacciones de hipersensibilidad:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad a inhibidores de la integrasa, incluyendo dolutegravir, y se caracterizan por eritema, hallazgos constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica incluyendo lesión hepática. DOVATO y otros agentes sospechosos deben suspenderse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, sarpullido severo o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, y debe iniciarse una terapia apropiada. El retraso en suspender el tratamiento con DOVATO o con otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad, puede resultar en una reacción potencialmente mortal.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:

La acidosis láctica y la hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos mortales, han sido reportadas con el uso de antirretrovirales análogos de nucleósidos ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar DOVATO particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con DOVATO en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Lípidos séricos y glucosa en sangre:

Es posible que los niveles de lípidos séricos y de glucosa en sangre aumenten durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y de la glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas de manera clínicamente apropiada. Síndrome de Reconstitución Inmune:

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el TAR. Algunos ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y se debe iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) que ocurren en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el

tiempo para el inicio es más variable y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron incrementos en los marcadores hepáticos consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de la química hepática en los pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C (ver Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (HBV) más adelante en esta sección).

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B (HBV):

Se debe aplicar una diligencia particular en el inicio o mantenimiento de una terapia efectiva contra la hepatitis B al comenzar la terapia con DOVATO en pacientes coinfectados con hepatitis B.

Estudios clínicos y la experiencia poscomercialización de lamivudina han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por HBV pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, que podría tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende el uso de DOVATO en pacientes coinfectados con HBV, se debe considerar el monitoreo periódico de las pruebas de función hepática y los marcadores de replicación del HBV.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben DOVATO o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección:

Mientras que ha sido probado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Deben tomarse las precauciones necesarias para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

Interacciones Farmacológicas:

Debe tenerse precaución al coadministrar medicamentos (con o sin prescripción) que pueden reducir la exposición a dolutegravir o a lamivudina, y al coadministrar medicamentos cuya exposición pueda verse alterada por DOVATO.

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dolutegravir no debe coadministrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Por lo tanto, se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrarlo con alimentos.

Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y se suspenda la coadministración de DOVATO con metformina, para mantener el control glucémico.

Nuevas interacciones

Ya que DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, cualquier interacción que haya sido identificada individualmente con estos agentes, puede ocurrir con DOVATO. Debido a las diferentes vías metabólicas y de eliminación, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre dolutegravir y lamivudina.

Efecto de Dolutegravir y Lamivudina en la Farmacocinética de Otros Agentes

No se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las enzimas citocromo P450, de la uridinadifosfato glucuronil transferasa (UGT) de los transportadores glicoproteína-P (Pgp), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, del transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y de la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos (MRP)2 o MRP4.

In vitro, dolutegravir no demostró una inhibición directa, o demostró una inhibición débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo un efecto sobre el midazolam, una sonda de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (por ejemplo, la transcriptasa reversa y los inhibidores de la proteasa, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes de disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador renal OCT2 ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), al transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1 ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) y MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$). Considerando la exposición in vivo de dolutegravir, éste tiene un bajo potencial

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para afectar el transporte de los sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir incrementa las concentraciones plasmáticas de medicamentos cuya excreción depende de OCT2 o MATE1 (por ejemplo, dofetilida, pilsicainida, fampridine [también conocida como dalfampridina] o metformina) (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: OAT1 (IC₅₀ = 2.12 µM) y OAT3 (IC₅₀ = 1.97 µM). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética in vivo de los sustratos del OAT, tenofovir y paraaminohipurato, y por lo tanto tiene una baja propensión a causar interacciones farmacológicas a través de la inhibición de los transportadores OAT.

Lamivudina no inhibe ni induce las enzimas CYP (tales como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demuestra una inhibición nula o débil de los transportadores de fármacos OATP1B1, OATP1B3, BCRP y Pgp, OCT3, MATE1 o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Aunque lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro, tiene un bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estos transportadores a la dosis terapéutica (300 mg)/exposición.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Dolutegravir y Lamivudina

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir su efecto terapéutico. La administración conjunta de dolutegravir y otros fármacos que inhiben UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o Pgp puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido humano transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 u OCT1, por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan exclusivamente a estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, la hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina y tipranavir/ritonavir, cada uno, redujeron significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y requieren un ajuste de la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Cuando se requiera un ajuste de la dosis debido a las interacciones farmacológicas, está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY). Se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (TIVICAY), aproximadamente 12 horas después de DOVATO. En estos casos, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al metabolismo limitado y a la unión a proteínas plasmáticas, así como a la eliminación casi

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

completa por vía renal. Lamivudina no se metaboliza significativamente por medio de las enzimas CYP. Aunque lamivudina es un sustrato de BCRP y Pgp in vitro, es poco probable que los inhibidores de estos transportadores de salida afecten la disposición de lamivudina debido a su alta biodisponibilidad. Lamivudina es, in vitro, un sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2. Sin embargo, ha sido demostrado que trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores de medicamentos) incrementa las concentraciones plasmáticas de lamivudina; el incremento resultante fue de tal magnitud que no se recomienda un ajuste de la dosis, ya que no se espera que tenga significancia clínica. Lamivudina es un sustrato del transportador de la recaptación hepática OCT1. Como la eliminación hepática desempeña un papel menor en la depuración de lamivudina, es poco probable que las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 tengan significancia clínica.

En las Tablas 1 y 2 se presentan interacciones farmacológicas seleccionadas. Las recomendaciones se basan, ya sea en los estudios de interacción farmacológica, o en las interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial de eventos adversos serios o pérdida de eficacia. No se espera que DOVATO se administre concomitantemente con otros agentes antivirales contra el VIH-1; se proporciona información de referencia.

Tabla 1 Interacciones farmacológicas estudiadas con dolutegravir

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1		
Inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa: Etravirina (ETR) sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% ETR ↔	La etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fija,
		se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir + etravirina (LPV/RTV + ETR)	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no alteraron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina (DRV/RTV + ETR)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no alteraron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de dosis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Nevirapina	Dolutegravir ↓	La coadministración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina en la exposición a dolutegravir es probablemente similar o inferior al de efavirenz. La dosis recomendada de dolutegravir es

		de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con nevirapina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir incrementó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir incrementó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inhibidor de la proteasa: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman tipranavir/ritonavir. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49%	Fosamprenavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir, pero con base en datos limitados, no resultó en una disminución de la eficacia en los estudios en Fase III. No es necesario un ajuste de la dosis
	FPV ↔ RTV ↔	en pacientes que no han sido previamente tratados con INI.
Inhibidor de la proteasa: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque nelfinavir es un inhibidor de CYP3A4, basado en datos de otros inhibidores, no se espera un incremento. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Darunavir/ritonavir (DRV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 9% C _τ ↑ 19%	Tenofovir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Otros Agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de dofetilida o pilsicainida a través de la inhibición del transportador OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada
		debido a la posible toxicidad potencialmente mortal causada por la alta concentración de dofetilida o pilsicainida.
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de causar convulsiones debido al aumento de la concentración plasmática de fampridina mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La administración de carbamazepina disminuye la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman carbamazepina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		información de prescripción del producto TIVICAY.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓	La administración concomitante con estos inductores metabólicos tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiada. El efecto de estos inductores metabólicos en la exposición a dolutegravir es probablemente similar a la de carbamazepina. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman estos inductores metabólicos. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>).
		aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto TIVICAY.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución clínicamente significativa de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Omeprazol	Dolutegravir ↔	El omeprazol no alteró las concentraciones plasmáticas de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Antiácidos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La administración concomitante de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan calcio o, alternativamente, administrarlo con alimentos.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan hierro o, alternativamente, administrarlo con alimentos.
Metformina	Metformina ↑ Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir QD:	La coadministración de dolutegravir incrementó la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicia y se suspende la administración conjunta
	Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir BID: Metformina AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	de <i>DOVATO</i> con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman rifampicina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 7%	Dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y de norelgestromina a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran conjuntamente con <i>DOVATO</i> .
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de la metadona a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administra conjuntamente con <i>DOVATO</i> .
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no alteró la concentración plasmática del daclatasvir. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max} = máxima concentración observada, C_τ=concentración al final del intervalo de la dosis, C₂₄ = concentración plasmática después de 24 horas.

		aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto TIVICAY.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución clínicamente significativa de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Omeprazol	Dolutegravir ↔	El omeprazol no alteró las concentraciones plasmáticas de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Tabla 2 Interacciones Farmacológicas estudiadas con lamivudina

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de lamivudina o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Trimetoprim/ sulfametoxazol (Co-trimoxazol) (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/dosis única de 300 mg)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔	A menos que el paciente presente insuficiencia renal, no es necesario un ajuste de la dosis de lamivudina (ver <i>Posología y Administración</i>). Lamivudina no tiene ningún efecto en la farmacocinética de trimetoprim o de sulfametoxazol. El efecto de la administración conjunta de lamivudina con dosis más altas de cotrimoxazol usado para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> y la toxoplasmosis, no ha sido estudiado. <i>DOVATO</i> no se recomienda para sujetos con CrCl de < 30mL/min.
Emtricitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando los dos medicamentos se usan simultáneamente. Además, el mecanismo de resistencia viral tanto para lamivudina como para emtricitabina está mediado por la mutación del mismo gen de transcriptasa reversa viral (M184V) y, por lo tanto, la eficacia terapéutica de
		estos medicamentos en terapia combinada puede ser limitada. No se recomienda el uso de lamivudina en combinación con emtricitabina o en combinaciones de dosis fijas que contengan emtricitabina.
Otros Agentes		
Solución de Sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)	Dosis única de 300 mg de solución oral de lamivudina Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de medicamentos que contienen sorbitol con lamivudina. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = Disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max} = máxima concentración observada

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir o lamivudina sobre la fertilidad en hombres o mujeres. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir o lamivudina sobre la fertilidad en machos o hembras (ver información preclínica).

Embarazo

La administración de DOVATO durante el embarazo debe considerarse sólo si el beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural con dolutegravir y recibir asesoría sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces. Se recomienda que se realicen pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con DOVATO. Si hay planes de embarazarse o si se confirma el embarazo dentro del primer trimestre mientras se toma DOVATO, deben discutirse con el paciente los riesgos y beneficios de continuar con DOVATO contra el cambio por otro régimen antirretroviral.

Los factores para considerar deben incluir la viabilidad del cambio, la tolerabilidad, la capacidad para mantener la supresión viral, la edad gestacional real, el riesgo de transmisión al lactante y los datos disponibles sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural y otros resultados del embarazo para dolutegravir y medicamentos antirretrovirales alternativos.

En un estudio de vigilancia de los resultados de nacimientos en Botswana, se identificó una tasa numéricamente más alta de malformaciones del tubo neural con la exposición a dolutegravir en comparación con los regímenes antirretrovirales que no contienen dolutegravir en el momento de la concepción; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Siete casos de malformaciones del tubo neural fueron reportados en 3,591 partos (0.19%) de madres que tomaban regímenes que contenían dolutegravir en el momento de la concepción, comparado con 21 casos en 19,361 partos (0.11%) de madres que toman regímenes sin contener dolutegravir en el momento de la concepción (Diferencia de la Prevalencia 0.09%; 95% CI 0.03, -0.30).

En el mismo estudio, no se identificó un mayor riesgo de malformaciones del tubo neural en mujeres que comenzaron la terapia con dolutegravir durante el embarazo. Dos de entre 4,448 partos (0.04%) de madres que iniciaron el tratamiento con dolutegravir durante el embarazo presentó un defecto en el tubo neural, comparado con cinco entre 6,748 partos (0.07%) de madres que iniciaron regímenes que no contienen dolutegravir durante el embarazo.

No se ha establecido una relación causal de estos eventos con el uso de dolutegravir. La incidencia de las malformaciones del tubo neural en la población general oscila entre 0.5-1 casos por cada 1,000 nacimientos vivos. Ya que la mayoría de las malformaciones del tubo neural ocurren dentro de las primeras 4 semanas de desarrollo fetal (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual), este riesgo potencial afectaría a las mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y al inicio del embarazo.

Los datos analizados hasta la fecha de otras fuentes que incluyen el Registro de Antirretrovirales en el embarazo, estudios clínicos y datos post-comercialización son insuficientes para abordar el riesgo de malformaciones del tubo neural con dolutegravir.

Más de 1,000 resultados de exposición en el segundo y tercer trimestre en mujeres embarazadas no presentan evidencia de riesgo incrementado en los resultados adversos de partos.

En los estudios de toxicidad reproductiva en animales con dolutegravir, no se identificaron resultados adversos del desarrollo, incluyendo malformaciones del tubo neural. En dichos estudios, se demostró que dolutegravir cruza la placenta en animales (ver Información preclínica).

El uso de Dolutegravir y Lamivudina durante el embarazo se ha evaluado en el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo (APR) en más de 600 y 12,500 mujeres, respectivamente (a julio de 2019). Los datos en humanos disponibles del APR no muestran un aumento significativo en el riesgo de defectos mayores de nacimiento para dolutegravir o lamivudina en comparación con las tasas de referencia (ver Estudios clínicos).

Ha habido reportes de aumentos leves y transitorios en los niveles de lactato en suero, lo cual puede deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y en lactantes expuestos in utero o periparto a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI). Se desconoce la relevancia clínica de los aumentos transitorios en el lactato sérico. También se han presentado reportes muy raros de retraso en el desarrollo, convulsiones y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre estos eventos y la exposición a NRTIs in utero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales sobre el uso del tratamiento antirretroviral en embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lamivudina se asoció con hallazgos en los estudios de toxicidad sobre la reproducción animal (ver Información preclínica).

Lactancia

Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el objetivo de evitar la transmisión del VIH. En entornos donde la alimentación con fórmula no es factible, deben seguirse los lineamientos locales oficiales de lactancia y tratamiento, al considerar la lactancia durante la terapia antirretroviral.

Se espera que dolutegravir se secrete en la leche humana basado en datos en animales, aunque esto no ha sido confirmado en humanos.

En un estudio, después de dosis orales repetidas de 150 mg de lamivudina dos veces al día (administradas en combinación con 300 mg de zidovudina dos veces al día) o de 300 mg de lamivudina dos veces al día, la lamivudina se excretó en la leche materna humana (0.5 a 8.2 microgramos/mL) en concentraciones similares a las encontradas en suero. En otros estudios, después de dosis orales de 150 mg de lamivudina dos veces al día

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(administradas en combinación con 300 mg de zidovudina o como Combivir o Trizivir), la proporción leche materna: plasma materno osciló entre 0.6 y 3.3. La mediana de las concentraciones de lamivudina en el suero de lactantes osciló entre 18 y 28 ng/mL y estas no fueron detectables en uno de los estudios (sensibilidad del ensayo 7 ng/mL). No se midieron los niveles intracelulares de lamivudina trifosfato (metabolito activo de lamivudina) en lactantes, por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas del compuesto original medido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias

No se han realizado estudios para investigar el efecto de DOVATO sobre la capacidad para manejar u operar maquinaria. Dada la farmacología de estos medicamentos, no se prevé un efecto perjudicial en dichas actividades. Deben tenerse en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de DOVATO cuando se considere la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas

DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, por lo tanto, pueden esperarse los eventos adversos asociados con estos (Tabla 3 y 4). Para muchos de los eventos adversos enlistados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, con la amplia gama de otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por el VIH o si son resultado del proceso subyacente de la enfermedad.

Los eventos adversos identificados en un análisis de datos combinados de los estudios clínicos en Fase 2b y en Fase 3 de los componentes individuales se enlistan en la Tabla 3 a continuación, clasificados según los órganos y sistemas (MedDRA) y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Datos del Estudio Clínico

Los datos de seguridad clínica con DOVATO son limitados. Las reacciones adversas observadas para la combinación de dolutegravir y lamivudina en un análisis de datos combinados de los estudios clínicos Fase 3 (GEMINI-1 y GEMINI-2) realizados en sujetos que no han sido previamente tratados con antirretrovirales, y del estudio clínico Fase 3 (TANGO) que se llevó a cabo en sujetos adultos que anteriormente habían recibido terapia antirretroviral, virológicamente suprimidos y que recibieron DOVATO, fueron generalmente consistentes con los perfiles y con las severidades de las reacciones adversas de los componentes individuales cuando se administraron con otros agentes antirretrovirales. Solo se observó una reacción adversa emergente del tratamiento con la combinación que no estaba enlistada en la información para prescribir de dolutegravir o lamivudina [Trastornos del sistema nervioso: somnolencia; frecuencia común]. En cuanto a la severidad de las reacciones adversas, no hubo diferencia entre la combinación y los componentes individuales, para cualquiera de las reacciones adversas observadas. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento observadas en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento del análisis combinado de los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2, fueron náuseas, cefalea, diarrea, insomnio y mareo.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insomnio, observado en el grupo de DOVATO, fue la única reacción adversa emergente del tratamiento que se observó en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio TANGO.

Tabla 3 Reacciones adversas asociadas con los componentes individuales OVATO

Clase órgano-sistema	Frecuencia*	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Poco común		neutropenia anemia trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Hipersensibilidad (<i>ver Advertencias y Precauciones</i>) Síndrome de reconstitución inmune (<i>ver Advertencias y Precauciones</i>)	
Clase órgano-sistema	Frecuencia*	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos psiquiátricos	Común	Ideación suicida (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica) depresión ansiedad insomnio sueños anormales	
	Poco común	Intento de suicidio (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica)	

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema nervioso	Muy común	cefalea	
	Común	mareo	cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy común	náuseas diarrea	
	Común	vómito flatulencias dolor abdominal dolor abdominal superior malestar abdominal	náuseas vómito dolor abdominal superior diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco común	hepatitis	elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	eritema prurito	eritema
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	fatiga	fatiga malestar fiebre

* Las frecuencias se asignan en función de las frecuencias máximas observadas en los estudios GEMINI agrupados o en los estudios con los componentes individuales.

Cambios en las pruebas de laboratorio

Se observaron aumentos en la creatinina sérica dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento con dolutegravir más lamivudina, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. Se observó un cambio medio desde la concentración basal de 10.3 $\mu\text{mol/L}$ (intervalo: -36.3 $\mu\text{mol/L}$ a 55.7 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Se observaron pequeños incrementos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) con dolutegravir más lamivudina. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que probablemente reflejen la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Durante la terapia con dolutegravir también se han reportado elevaciones asintomáticas de la creatina fosfoquinasa (CPK) asociadas principalmente con el ejercicio.

Población pediátrica

No existen datos de estudios clínicos con DOVATO en la población pediátrica.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Basado en los datos limitados disponibles sobre el uso de dolutegravir como entidad única en combinación con otros agentes antirretrovirales para tratar a adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad), no se observaron otros tipos de reacciones adversas distintas de las observadas en la población adulta.

Lamivudina ha sido investigada por separado y como parte de una composición dual de nucleósidos, en combinación con terapias antirretrovirales para tratar pacientes pediátricos infectados con VIH con o sin experiencia con tratamientos antirretrovirales previos (los datos disponibles con respecto al uso de lamivudina en niños menores de tres meses son limitados). No se han observados otros tipos de efectos no deseados más allá de los caracterizados para la población adulta.

Datos poscomercialización

Además de las reacciones adversas incluidas a partir de los datos de los estudios clínicos, las reacciones adversas enlistadas en la Tabla 4 a continuación han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de dolutegravir y/o de lamivudina en uso con otros agentes antirretrovirales. Estos eventos se han incluido debido a una posible conexión causal con dolutegravir y/o con lamivudina.

Tabla 4 Reacciones adversas basadas en la experiencia poscomercialización

Clase órgano-sistema	Frecuencia	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy rara		aplasia pura de eritrocitos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Común		hiperlactatemia
	Rara		acidosis láctica ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara		parestesia se han reportado casos de neuropatía periférica, aunque la relación causal con el tratamiento es incierta
Trastornos gastrointestinales	Rara		Incrementos en la amilasa sérica de pancreatitis, aunque la relación causal con lamivudina es incierta
Trastornos hepatobiliares	Rara	insuficiencia hepática aguda ²	

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común		alopecia
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común		artralgia trastornos musculares
	Poco común	artralgia mialgia	
	Rara		rabdomiólisis
Investigaciones	Poco común	aumento de peso	

¹ Acidosis láctica (ver *Advertencias y Precauciones*)

² Se ha reportado insuficiencia hepática aguda en un régimen que contiene dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos no está clara.

Nueva dosificación/grupo etario

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

La terapia con DOVATO solo debe ser iniciada por un médico experimentado en el manejo de la infección por el VIH.

DOVATO puede tomarse con o sin alimentos.

DOVATO es una tableta de dosis fija y no debe prescribirse a pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 30 mL/min.

Está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY) cuando se requiere un ajuste de dosis debido a interacciones farmacológicas.

No se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa. En este caso, el médico debe consultar la información del producto TIVICAY.

Adultos

La dosis recomendada de DOVATO en adultos que pesen por lo menos 40 kg es de una tableta una vez al día.

Niños y Adolescentes

Actualmente, DOVATO no está recomendado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad ya que no se puede realizar el ajuste de dosis necesario. Por el momento, no existen datos clínicos disponibles para esta combinación. Los médicos deben consultar la información para prescribir de cada producto individual: dolutegravir y lamivudina.

Adultos mayores

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Existen datos limitados disponibles con respecto al uso de dolutegravir y lamivudina en los pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes adultos mayores requieran una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más jóvenes (ver Farmacocinética -Poblaciones Especiales de Pacientes). Al tratar pacientes adultos mayores, debe tomarse en cuenta la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática y renal, anomalías hematológicas y el uso de productos medicinales o las enfermedades concomitantes.

Insuficiencia renal

Si bien no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de lamivudina debido a una menor depuración. Por lo tanto, no se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min (ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado A o B de Child-Pugh). No existen datos disponibles para dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh) (ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes).

Finalmente, la Sala recomienda al interesado aprobar el inserto GDS05/IPI05-02 de 12 de febrero de 2021 y la información para prescribir IPP GDS05/IPI05-02 de 12 de febrero allegados mediante Radicado 20211287695.

3.4.1.3. DOVATO® 50 MG + 300 MG TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA

Expediente : 20171830
Radicado : 20231298440
Fecha : 24/11/2023
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

- Lamivudina 300 mg
- Dolutegravir Sódico 52,60 mg equivalente a Dolutegravir base 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Dovato está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos a partir de los 18 años de edad que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales, que no tengan historia de tratamiento antirretroviral y no tengan sustituciones conocidas asociadas con resistencia a los componentes individuales: Dolutegravir y Lamivudina.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión GDS05 IPI05-02 de 12 de febrero de 2021, allegado mediante radicado 20231298440
- IPP Versión GDS05 IPI05-02 de 12 de febrero de 2021, allegado mediante radicado 20231298440

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el interesado solicita modificación de indicación, grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de inserto e información para prescribir GDS05 IPI05-02 de 12 de Febrero de 2021, para el producto Dovato tabletas recubiertas con película, principios activos Lamivudina 300 mg + Dolutegravir 50 mg, para la nueva indicación solicitada: *“DOVATO está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en adultos a partir de los 18 años de edad que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales”*.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitados por el interesado con la siguiente información:

Composición:

Lamivudina 300 mg + Dolutegravir 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones:

Dovato® está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en adultos a partir de los 18 años de edad que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales.

Nuevas contraindicaciones

- **DOVATO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.**
- **DOVATO no debe administrarse al mismo tiempo con medicinas de ventanas terapéuticas estrechas, que son sustratos de transportadores de cationes**

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

orgánicos 2 (OCT2) incluyendo, pero sin limitarse a dofetilida, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina) (Ver interacciones).

Nuevas precauciones y advertencias

Puede ocurrir toxicidad embriofetal cuando se administra durante el tiempo de la concepción y del embarazo temprano. Evitar utilizar en este periodo por el riesgo de defecto del tubo neural.

Se recomienda el uso de métodos efectivos de anticoncepción.

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales relacionadas con dolutegravir y lamivudina. No existen precauciones y advertencias adicionales relacionadas con DOVATO.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad a inhibidores de la integrasa, incluyendo dolutegravir, y se caracterizan por eritema, hallazgos constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica incluyendo lesión hepática. DOVATO y otros agentes sospechosos deben suspenderse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, sarpullido severo o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, y debe iniciarse una terapia apropiada. El retraso en suspender el tratamiento con DOVATO o con otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad, puede resultar en una reacción potencialmente mortal.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:

La acidosis láctica y la hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos mortales, han sido reportadas con el uso de antirretrovirales análogos de nucleósidos ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar DOVATO particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con DOVATO en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Lípidos séricos y glucosa en sangre:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Es posible que los niveles de lípidos séricos y de glucosa en sangre aumenten durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y de la glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas de manera clínicamente apropiada. Síndrome de Reconstitución Inmune:

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el TAR. Algunos ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y se debe iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) que ocurren en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo para el inicio es más variable y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron incrementos en los marcadores hepáticos consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de la química hepática en los pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C (ver Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (HBV) más adelante en esta sección).

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B (HBV):

Se debe aplicar una diligencia particular en el inicio o mantenimiento de una terapia efectiva contra la hepatitis B al comenzar la terapia con DOVATO en pacientes coinfectados con hepatitis B.

Estudios clínicos y la experiencia poscomercialización de lamivudina han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por HBV pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, que podría tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende el uso de DOVATO en pacientes coinfectados con HBV, se debe considerar el monitoreo periódico de las pruebas de función hepática y los marcadores de replicación del HBV.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben DOVATO o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Mientras que ha sido probado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Deben tomarse las precauciones necesarias para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

Interacciones Farmacológicas:

Debe tenerse precaución al coadministrar medicamentos (con o sin prescripción) que pueden reducir la exposición a dolutegravir o a lamivudina, y al coadministrar medicamentos cuya exposición pueda verse alterada por DOVATO.

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir.

Dolutegravir no debe coadministrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Por lo tanto, se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrarlo con alimentos.

Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y se suspenda la coadministración de DOVATO con metformina, para mantener el control glucémico.

Nuevas interacciones

Ya que DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, cualquier interacción que haya sido identificada individualmente con estos agentes, puede ocurrir con DOVATO. Debido a las diferentes vías metabólicas y de eliminación, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre dolutegravir y lamivudina.

Efecto de Dolutegravir y Lamivudina en la Farmacocinética de Otros Agentes

No se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las enzimas citocromo P450, de la uridinadifosfato glucuronil transferasa (UGT) de los transportadores glicoproteína-P (Pgp), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, del transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y de la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos (MRP)2 o MRP4.

In vitro, dolutegravir no demostró una inhibición directa, o demostró una inhibición débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo un efecto sobre el midazolam, una sonda de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (por ejemplo, la transcriptasa reversa y los inhibidores de la proteasa, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes de disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador renal OCT2 (IC₅₀ = 1.93 µM), al transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1 (IC₅₀ = 6.34 µM) y MATE2-K (IC₅₀ = 24.8 µM). Considerando la exposición in vivo de dolutegravir, éste tiene un bajo potencial para afectar el transporte de los sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir incrementa las concentraciones plasmáticas de medicamentos cuya excreción depende de OCT2 o MATE1 (por ejemplo, dofetilida, pilsicainida, fampridine [también conocida como dalfampridina] o metformina) (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: OAT1 (IC₅₀ = 2.12 µM) y OAT3 (IC₅₀ = 1.97 µM). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética in vivo de los sustratos del OAT, tenofovir y paraaminohipurato, y por lo tanto tiene una baja propensión a causar interacciones farmacológicas a través de la inhibición de los transportadores OAT.

Lamivudina no inhibe ni induce las enzimas CYP (tales como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demuestra una inhibición nula o débil de los transportadores de fármacos OATP1B1, OATP1B3, BCRP y Pgp, OCT3, MATE1 o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Aunque lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro, tiene un bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estos transportadores a la dosis terapéutica (300 mg)/exposición.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Dolutegravir y Lamivudina

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir su efecto terapéutico. La administración conjunta de dolutegravir y otros fármacos que inhiben UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o Pgp puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido humano transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 u OCT1, por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan exclusivamente a estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, la hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina y tipranavir/ritonavir, cada uno, redujeron significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y requieren un ajuste de la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Cuando se requiera un ajuste de la dosis debido a las interacciones farmacológicas, está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY). Se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (TIVICAY), aproximadamente 12 horas después de DOVATO. En estos casos, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al metabolismo limitado y a la unión a proteínas plasmáticas, así como a la eliminación casi completa por vía renal. Lamivudina no se metaboliza significativamente por medio de las enzimas CYP. Aunque lamivudina es un sustrato de BCRP y Pgp in vitro, es poco probable que los inhibidores de estos transportadores de salida afecten la disposición de lamivudina debido a su alta biodisponibilidad. Lamivudina es, in vitro, un sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2. Sin embargo, ha sido demostrado que trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores de medicamentos) incrementa las concentraciones plasmáticas de lamivudina; el incremento resultante fue de tal magnitud que no se recomienda un ajuste de la dosis, ya que no se espera que tenga significancia clínica. Lamivudina es un sustrato del transportador de la recaptación hepática OCT1. Como la eliminación hepática desempeña un papel menor en la depuración de lamivudina, es poco probable que las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 tengan significancia clínica.

En las Tablas 1 y 2 se presentan interacciones farmacológicas seleccionadas. Las recomendaciones se basan, ya sea en los estudios de interacción farmacológica, o en las interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial de eventos adversos serios o pérdida de eficacia. No se espera que DOVATO se administre concomitantemente con otros agentes antivirales contra el VIH-1; se proporciona información de referencia.

Tabla 1 Interacciones farmacológicas estudiadas con dolutegravir

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1		
Inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa: Etravirina (ETR) sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% ETR ↔	La etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fija,
		se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir + etravirina (LPV/RTV + ETR)	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no alteraron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina (DRV/RTV + ETR)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no alteraron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de dosis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Nevirapina	Dolutegravir ↓	La coadministración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina en la exposición a dolutegravir es probablemente similar o inferior al de efavirenz. La dosis recomendada de dolutegravir es

		de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con nevirapina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir incrementó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir incrementó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inhibidor de la proteasa: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman tipranavir/ritonavir. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49%	Fosamprenavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir, pero con base en datos limitados, no resultó en una disminución de la eficacia en los estudios en Fase III. No es necesario un ajuste de la dosis
	FPV ↔ RTV ↔	en pacientes que no han sido previamente tratados con INI.
Inhibidor de la proteasa: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque nelfinavir es un inhibidor de CYP3A4, basado en datos de otros inhibidores, no se espera un incremento. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Darunavir/ritonavir (DRV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 9% C _τ ↑ 19%	Tenofovir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Otros Agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de dofetilida o pilsicainida a través de la inhibición del transportador OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada
		debido a la posible toxicidad potencialmente mortal causada por la alta concentración de dofetilida o pilsicainida.
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de causar convulsiones debido al aumento de la concentración plasmática de fampridina mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La administración de carbamazepina disminuye la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman carbamazepina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		información de prescripción del producto TIVICAY.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓	La administración concomitante con estos inductores metabólicos tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiada. El efecto de estos inductores metabólicos en la exposición a dolutegravir es probablemente similar a la de carbamazepina. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman estos inductores metabólicos. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>).
		aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto TIVICAY.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución clínicamente significativa de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Omeprazol	Dolutegravir ↔	El omeprazol no alteró las concentraciones plasmáticas de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Antiácidos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La administración concomitante de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan calcio o, alternativamente, administrarlo con alimentos.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan hierro o, alternativamente, administrarlo con alimentos.
Metformina	Metformina ↑ Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir QD:	La coadministración de dolutegravir incrementó la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicia y se suspende la administración conjunta
	Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir BID: Metformina AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	de <i>DOVATO</i> con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman rifampicina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto <i>TIVICAY</i> .

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 7%	Dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y de norelgestromina a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran conjuntamente con <i>DOVATO</i> .
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de la metadona a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administra conjuntamente con <i>DOVATO</i> .
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no alteró la concentración plasmática del daclatasvir. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max} = máxima concentración observada, C_τ=concentración al final del intervalo de la dosis, C₂₄ = concentración plasmática después de 24 horas.

		aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción propia del producto TIVICAY.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución clínicamente significativa de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Omeprazol	Dolutegravir ↔	El omeprazol no alteró las concentraciones plasmáticas de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Tabla 2 Interacciones Farmacológicas estudiadas con lamivudina

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de lamivudina o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Trimetoprim/ sulfametoxazol (Co-trimoxazol) (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/dosis única de 300 mg)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔	A menos que el paciente presente insuficiencia renal, no es necesario un ajuste de la dosis de lamivudina (ver <i>Posología y Administración</i>). Lamivudina no tiene ningún efecto en la farmacocinética de trimetoprim o de sulfametoxazol. El efecto de la administración conjunta de lamivudina con dosis más altas de cotrimoxazol usado para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> y la toxoplasmosis, no ha sido estudiado. <i>DOVATO</i> no se recomienda para sujetos con CrCl de < 30mL/min.
Emtricitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando los dos medicamentos se usan simultáneamente. Además, el mecanismo de resistencia viral tanto para lamivudina como para emtricitabina está mediado por la mutación del mismo gen de transcriptasa reversa viral (M184V) y, por lo tanto, la eficacia terapéutica de
		estos medicamentos en terapia combinada puede ser limitada. No se recomienda el uso de lamivudina en combinación con emtricitabina o en combinaciones de dosis fijas que contengan emtricitabina.
Otros Agentes		
Solución de Sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)	Dosis única de 300 mg de solución oral de lamivudina Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de medicamentos que contienen sorbitol con lamivudina. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = Disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max} = máxima concentración observada

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir o lamivudina sobre la fertilidad en hombres o mujeres. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir o lamivudina sobre la fertilidad en machos o hembras (ver información preclínica).

Embarazo

La administración de DOVATO durante el embarazo debe considerarse sólo si el beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural con dolutegravir y recibir asesoría sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces. Se recomienda que se realicen pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con DOVATO. Si hay planes de embarazarse o si se confirma el embarazo dentro del primer trimestre mientras se toma DOVATO, deben discutirse con el paciente los riesgos y beneficios de continuar con DOVATO contra el cambio por otro régimen antirretroviral.

Los factores para considerar deben incluir la viabilidad del cambio, la tolerabilidad, la capacidad para mantener la supresión viral, la edad gestacional real, el riesgo de transmisión al lactante y los datos disponibles sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural y otros resultados del embarazo para dolutegravir y medicamentos antirretrovirales alternativos.

En un estudio de vigilancia de los resultados de nacimientos en Botswana, se identificó una tasa numéricamente más alta de malformaciones del tubo neural con la exposición a dolutegravir en comparación con los regímenes antirretrovirales que no contienen dolutegravir en el momento de la concepción; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Siete casos de malformaciones del tubo neural fueron reportados en 3,591 partos (0.19%) de madres que tomaban regímenes que contenían dolutegravir en el momento de la concepción, comparado con 21 casos en 19,361 partos (0.11%) de madres que toman regímenes sin contener dolutegravir en el momento de la concepción (Diferencia de la Prevalencia 0.09%; 95% CI 0.03, -0.30).

En el mismo estudio, no se identificó un mayor riesgo de malformaciones del tubo neural en mujeres que comenzaron la terapia con dolutegravir durante el embarazo. Dos de entre 4,448 partos (0.04%) de madres que iniciaron el tratamiento con dolutegravir durante el embarazo presentó un defecto en el tubo neural, comparado con cinco entre 6,748 partos (0.07%) de madres que iniciaron regímenes que no contienen dolutegravir durante el embarazo.

No se ha establecido una relación causal de estos eventos con el uso de dolutegravir. La incidencia de las malformaciones del tubo neural en la población general oscila entre 0.5-1 casos por cada 1,000 nacimientos vivos. Ya que la mayoría de las malformaciones del tubo neural ocurren dentro de las primeras 4 semanas de desarrollo fetal (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual), este riesgo potencial afectaría a las mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y al inicio del embarazo.

Los datos analizados hasta la fecha de otras fuentes que incluyen el Registro de Antirretrovirales en el embarazo, estudios clínicos y datos post-comercialización son insuficientes para abordar el riesgo de malformaciones del tubo neural con dolutegravir.

Más de 1,000 resultados de exposición en el segundo y tercer trimestre en mujeres embarazadas no presentan evidencia de riesgo incrementado en los resultados adversos de partos.

En los estudios de toxicidad reproductiva en animales con dolutegravir, no se identificaron resultados adversos del desarrollo, incluyendo malformaciones del tubo neural. En dichos estudios, se demostró que dolutegravir cruza la placenta en animales (ver Información preclínica).

El uso de Dolutegravir y Lamivudina durante el embarazo se ha evaluado en el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo (APR) en más de 600 y 12,500 mujeres, respectivamente (a julio de 2019). Los datos en humanos disponibles del APR no muestran un aumento significativo en el riesgo de defectos mayores de nacimiento para dolutegravir o lamivudina en comparación con las tasas de referencia (ver Estudios clínicos).

Ha habido reportes de aumentos leves y transitorios en los niveles de lactato en suero, lo cual puede deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y en lactantes expuestos in utero o periparto a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI). Se desconoce la relevancia clínica de los aumentos transitorios en el lactato sérico. También se han presentado reportes muy raros de retraso en el desarrollo, convulsiones y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre estos eventos y la exposición a NRTIs in utero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales sobre el uso del tratamiento antirretroviral en embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lamivudina se asoció con hallazgos en los estudios de toxicidad sobre la reproducción animal (ver Información preclínica).

Lactancia

Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el objetivo de evitar la transmisión del VIH. En entornos donde la alimentación con fórmula no es factible, deben seguirse los lineamientos locales oficiales de lactancia y tratamiento, al considerar la lactancia durante la terapia antirretroviral.

Se espera que dolutegravir se secrete en la leche humana basado en datos en animales, aunque esto no ha sido confirmado en humanos.

En un estudio, después de dosis orales repetidas de 150 mg de lamivudina dos veces al día (administradas en combinación con 300 mg de zidovudina dos veces al día) o de 300 mg de lamivudina dos veces al día, la lamivudina se excretó en la leche materna humana (0.5 a 8.2 microgramos/mL) en concentraciones similares a las encontradas en suero. En otros estudios, después de dosis orales de 150 mg de lamivudina dos veces al día

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(administradas en combinación con 300 mg de zidovudina o como Combivir o Trizivir), la proporción leche materna: plasma materno osciló entre 0.6 y 3.3. La mediana de las concentraciones de lamivudina en el suero de lactantes osciló entre 18 y 28 ng/mL y estas no fueron detectables en uno de los estudios (sensibilidad del ensayo 7 ng/mL). No se midieron los niveles intracelulares de lamivudina trifosfato (metabolito activo de lamivudina) en lactantes, por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas del compuesto original medido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias

No se han realizado estudios para investigar el efecto de DOVATO sobre la capacidad para manejar u operar maquinaria. Dada la farmacología de estos medicamentos, no se prevé un efecto perjudicial en dichas actividades. Deben tenerse en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de DOVATO cuando se considere la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas

DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, por lo tanto, pueden esperarse los eventos adversos asociados con estos (Tabla 3 y 4). Para muchos de los eventos adversos enlistados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, con la amplia gama de otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por el VIH o si son resultado del proceso subyacente de la enfermedad.

Los eventos adversos identificados en un análisis de datos combinados de los estudios clínicos en Fase 2b y en Fase 3 de los componentes individuales se enlistan en la Tabla 3 a continuación, clasificados según los órganos y sistemas (MedDRA) y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Datos del Estudio Clínico

Los datos de seguridad clínica con DOVATO son limitados. Las reacciones adversas observadas para la combinación de dolutegravir y lamivudina en un análisis de datos combinados de los estudios clínicos Fase 3 (GEMINI-1 y GEMINI-2) realizados en sujetos que no han sido previamente tratados con antirretrovirales, y del estudio clínico Fase 3 (TANGO) que se llevó a cabo en sujetos adultos que anteriormente habían recibido terapia antirretroviral, virológicamente suprimidos y que recibieron DOVATO, fueron generalmente consistentes con los perfiles y con las severidades de las reacciones adversas de los componentes individuales cuando se administraron con otros agentes antirretrovirales. Solo se observó una reacción adversa emergente del tratamiento con la combinación que no estaba enlistada en la información para prescribir de dolutegravir o lamivudina [Trastornos del sistema nervioso: somnolencia; frecuencia común]. En cuanto a la severidad de las reacciones adversas, no hubo diferencia entre la combinación y los componentes individuales, para cualquiera de las reacciones adversas observadas. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento observadas en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento del análisis combinado de los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2, fueron náuseas, cefalea, diarrea, insomnio y mareo.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insomnio, observado en el grupo de DOVATO, fue la única reacción adversa emergente del tratamiento que se observó en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio TANGO.

Tabla 3 Reacciones adversas asociadas con los componentes individuales OVATO

Clase órgano-sistema	Frecuencia*	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Poco común		neutropenia anemia trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Hipersensibilidad (<i>ver Advertencias y Precauciones</i>) Síndrome de reconstitución inmune (<i>ver Advertencias y Precauciones</i>)	
Clase órgano-sistema	Frecuencia*	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos psiquiátricos	Común	Ideación suicida (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica) depresión ansiedad insomnio sueños anormales	
	Poco común	Intento de suicidio (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica)	

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema nervioso	Muy común	cefalea	
	Común	mareo	cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy común	náuseas diarrea	
	Común	vómito flatulencias dolor abdominal dolor abdominal superior malestar abdominal	náuseas vómito dolor abdominal superior diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco común	hepatitis	elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	eritema prurito	eritema
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	fatiga	fatiga malestar fiebre

* Las frecuencias se asignan en función de las frecuencias máximas observadas en los estudios GEMINI agrupados o en los estudios con los componentes individuales.

Cambios en las pruebas de laboratorio

Se observaron aumentos en la creatinina sérica dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento con dolutegravir más lamivudina, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. Se observó un cambio medio desde la concentración basal de 10.3 $\mu\text{mol/L}$ (intervalo: -36.3 $\mu\text{mol/L}$ a 55.7 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Se observaron pequeños incrementos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) con dolutegravir más lamivudina. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que probablemente reflejen la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Durante la terapia con dolutegravir también se han reportado elevaciones asintomáticas de la creatina fosfoquinasa (CPK) asociadas principalmente con el ejercicio.

Población pediátrica

No existen datos de estudios clínicos con DOVATO en la población pediátrica.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Basado en los datos limitados disponibles sobre el uso de dolutegravir como entidad única en combinación con otros agentes antirretrovirales para tratar a adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad), no se observaron otros tipos de reacciones adversas distintas de las observadas en la población adulta.

Lamivudina ha sido investigada por separado y como parte de una composición dual de nucleósidos, en combinación con terapias antirretrovirales para tratar pacientes pediátricos infectados con VIH con o sin experiencia con tratamientos antirretrovirales previos (los datos disponibles con respecto al uso de lamivudina en niños menores de tres meses son limitados). No se han observados otros tipos de efectos no deseados más allá de los caracterizados para la población adulta.

Datos poscomercialización

Además de las reacciones adversas incluidas a partir de los datos de los estudios clínicos, las reacciones adversas enlistadas en la Tabla 4 a continuación han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de dolutegravir y/o de lamivudina en uso con otros agentes antirretrovirales. Estos eventos se han incluido debido a una posible conexión causal con dolutegravir y/o con lamivudina.

Tabla 4 Reacciones adversas basadas en la experiencia poscomercialización

Clase órgano-sistema	Frecuencia	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy rara		aplasia pura de eritrocitos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Común		hiperlactatemia
	Rara		acidosis láctica ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara		parestesia se han reportado casos de neuropatía periférica, aunque la relación causal con el tratamiento es incierta
Trastornos gastrointestinales	Rara		Incrementos en la amilasa sérica de pancreatitis, aunque la relación causal con lamivudina es incierta
Trastornos hepatobiliares	Rara	insuficiencia hepática aguda ²	

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común		alopecia
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común		artralgia trastornos musculares
	Poco común	artralgia mialgia	
	Rara		rabdomiólisis
Investigaciones	Poco común	aumento de peso	

¹ Acidosis láctica (ver *Advertencias y Precauciones*)

² Se ha reportado insuficiencia hepática aguda en un régimen que contiene dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos no está clara.

Nueva dosificación/grupo etario

La terapia con DOVATO solo debe ser iniciada por un médico experimentado en el manejo de la infección por el VIH.

DOVATO puede tomarse con o sin alimentos.

DOVATO es una tableta de dosis fija y no debe prescribirse a pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 30 mL/min.

Está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY) cuando se requiere un ajuste de dosis debido a interacciones farmacológicas.

No se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa. En este caso, el médico debe consultar la información del producto TIVICAY.

Adultos

La dosis recomendada de DOVATO en adultos que pesen por lo menos 40 kg es de una tableta una vez al día.

Niños y Adolescentes

Actualmente, DOVATO no está recomendado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad ya que no se puede realizar el ajuste de dosis necesario. Por el momento, no existen datos clínicos disponibles para esta combinación. Los médicos deben consultar la información para prescribir de cada producto individual: dolutegravir y lamivudina.

Adultos mayores

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Existen datos limitados disponibles con respecto al uso de dolutegravir y lamivudina en los pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes adultos mayores requieran una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más jóvenes (ver Farmacocinética -Poblaciones Especiales de Pacientes). Al tratar pacientes adultos mayores, debe tomarse en cuenta la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática y renal, anomalías hematológicas y el uso de productos medicinales o las enfermedades concomitantes.

Insuficiencia renal

Si bien no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de lamivudina debido a una menor depuración. Por lo tanto, no se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min (ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado A o B de Child-Pugh). No existen datos disponibles para dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh) (ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes).

Finalmente, la Sala recomienda al interesado aprobar el inserto GDS05/IPI05-02 de 12 de febrero de 2021 y la información para prescribir IPP GDS05 IPI05-02 de 12 de febrero allegados mediante Radicado 20231298440.

3.4.1.4. JARDIANCE® tabletas 10 mg

Expediente : 20073367
Radicado : 20221015842 / 20231139624
Fecha : 26/05/2023
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Falla cardíaca

En pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002567 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.4.1.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

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 mediante Radicado 20221015842 / 20231139624 el interesado da respuesta al concepto del Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2, para Jardiance® tabletas 10 mg y manifiesta que se ajusta a lo planteado por Sala en relación a la indicación:

“Diabetes mellitus tipo 2

- **Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.**

Adicionalmente, se incluyen la información de respuesta a requerimientos al Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., relacionada con la indicación:

Falla cardíaca

“...en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección mayor al 40%

De acuerdo con la información allegada, la Sala recomienda aprobar la nueva indicación de la siguiente manera:

Falla cardíaca

“...en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección preservada.

No se ha demostrado que empagliflozina reduzca mortalidad ni produzca cambios relevantes en calidad de vida.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

“Diabetes mellitus tipo 2

- **Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.**

Falla cardíaca

Jardiance® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección preservada.

No se ha demostrado que empagliflozina reduzca mortalidad ni produzca cambios relevantes en calidad de vida.

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología y administración

Diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

Falla cardíaca

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos

Pacientes con deterioro renal

Diabetes mellitus tipo 2

- Control glucémico
- Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

No se requiere ningún ajuste de la dosis para los pacientes con eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m².

Falla Cardíaca

- Tratamiento de pacientes con falla cardíaca, con o sin diabetes mellitus tipo 2

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <20 ml/min/1,73 m². No se cuenta con datos suficientes para respaldar el uso en estos pacientes.

Pacientes con deterioro hepático

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático. Pacientes de edad avanzada.

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población.

Terapia combinada

Cuando JARDIANCE® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de JARDIANCE® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Nuevas precauciones y advertencias

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital. Perineal perianal)

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

Diabetes mellitus tipo 2

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <45 ml/min/1,73 m².
Falla cardíaca.

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <20 ml/min/1,73 m².
Monitoreo de la función renal.

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con JARDIANCE® en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Infecciones complicadas de las vías urinarias

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Nuevas reacciones adversas Diabetes mellitus tipo 2

Un total de 15582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPAR γ , con inhibidores de la DPP-4 o con insulina. [53] Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3 % de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5 % eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

seguridad ya conocido. [10] En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg.

Los estudios con diseño doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE® 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE® 25 mg.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios.

Falla cardíaca

Los estudios EMPEROR incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N= 3726) o fracción de eyección preservada (N=5895) quienes recibieron tratamiento con empagliflozina de 10 mg o placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa medicamentosa más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 10,6 %; placebo: 9,9 %). Se observó hipoglucemia grave únicamente en pacientes con diabetes mellitus.

En general, el perfil de seguridad global de JARDIANCE® fue consistente para todas las indicaciones estudiadas.

Tabla 1 Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la experiencia poscomercialización, según la clasificación por sistema y órgano (system organ class, SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA.

Clasificación por Sistema y Órgano (SOC)	Empagliflozina
	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección de las vías urinarias ^a (incluidas pielonefritis y urosepsis) ^b [20] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,d} [19]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a Cetoacidosis ^{b,d}
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento [54]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria) ^b [54] Angioedema ^b [55]
Trastornos vasculares	Depleción del volumen ^a
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^a Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed
Exploraciones complementarias	Disminución de tasa de filtración glomerular ^a Aumento de la creatinina en sangre ^a Incremento de hematocrito ^c [56] Incremento de lípidos en suero ^c [56]

^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus

^b derivados de la experiencia poscomercialización

^c ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional

^d observados en pacientes con diabetes mellitus

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia [6], como tratamiento complementario de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver Tabla a continuación).

Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia [6], como tratamiento

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea [5], como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina [7], y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina [57]. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea.

Tabla 2 Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1275.9(lina+met) y 1245.25 – TS1)

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
N	229	224	223
Confirmados en total (%)	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina (1245.23(met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Confirmados en total (%)	0,5 %	1,8 %	1,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23(met+SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Confirmados en total (%)	8,4 %	16,1 %	11,5 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Confirmados en total (%)	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Confirmados en total (%)	20,6 % / 35,3 %	19,5 % / 36,1 %	28,4 % / 36,1 %
Graves (%)	0 % / 0 %	0 % / 0 %	1,3 % / 1,3 %
En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas²/ 52 semanas)			
N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2 % / 58,0 %	39,8 % / 51,1 %	41,3 % / 57,7 %
Graves (%)	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 0,5 %
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
N	n = 110	n = 112	n = 110
Confirmados en total (%)	0,9 %	0,0 %	2,7 %
Graves (%)	0 %	0 %	0,9 %
EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)			
N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9 %	28 %	27,6 %
Graves (%)	1,5 %	1,4 %	1,3 %

Confirmado: glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl o requirió asistencia.
Grave: requirió asistencia.

¹ Pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

² La dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

³ Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [e01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [e02820144-02, Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [e02695839-01, Tabla 15.3.1.4: 4]

Infección de las vías urinarias

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE® 25 mg y placebo (7,0 % y 7,2 %), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (8,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE® en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE® 10 mg (4,0 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,9 %) que con placebo (1,0 %), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino; y esta diferencia de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción

Tal como era de esperarse por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (3,5 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,3 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE® (<1%).

Depleción del volumen

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6 %, JARDIANCE® 25 mg 0,4 % y placebo 0,3 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante. En los pacientes de ≥75 años de edad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, n = 13402), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE® 10 mg (2,3 %) en comparación con el placebo (2,1 %), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3 %).

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg - 1,34 ml/min/1,73m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m²). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco (ver sección Estudios Clínicos, figura 6, para el cuadro de eGFR en el estudio de EMPA- REG OUTCOME®).

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.5. JARDIANCE® tabletas 25 mg

Expediente : 20061998
Radicado : 20221015848 / 20231152478
Fecha : 8/06/2023
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Falla cardíaca

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002636 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.4.1.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

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 mediante Radicado 20221015848 / 20231152478 el interesado da respuesta al concepto del Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2., para Jardiance® tabletas 25 mg y manifiesta que se ajusta a lo planteado por Sala en relación a la indicación:

“Diabetes mellitus tipo 2

- Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

“Diabetes mellitus tipo 2

- Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología y administración

Diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos

Pacientes con deterioro renal

Diabetes mellitus tipo 2

- Control glucémico

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

•Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m².

No se requiere ningún ajuste de la dosis para los pacientes con eGFR ≥45 ml/min/1,73 m².

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <20 ml/min/1,73 m². No se cuenta con datos suficientes para respaldar el uso en estos pacientes.

Pacientes con deterioro hepático

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático. Pacientes de edad avanzada.

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población.

Terapia combinada

Cuando JARDIANCE® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de JARDIANCE® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Nuevas precauciones y advertencias

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fornier (fascitis necrotizante genital. Perineal perianal)

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

Diabetes mellitus tipo 2

**El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <45 ml/min/1,73 m².
Falla cardíaca.**

**El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <20 ml/min/1,73 m².
Monitoreo de la función renal.**

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con JARDIANCE® en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Infecciones complicadas de las vías urinarias

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas reacciones adversas Diabetes mellitus tipo 2

Un total de 15582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPAR γ , con inhibidores de la DPP-4 o con insulina. [53] Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME[®] realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3 % de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5 % eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. [10] En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE[®] 10 mg y JARDIANCE[®] 25 mg.

Los estudios con diseño doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE[®] 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE[®] 25 mg.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios.

Falla cardíaca

Los estudios EMPEROR incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N= 3726) o fracción de eyección preservada (N=5895) quienes recibieron tratamiento con empagliflozina de 10 mg o placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa medicamentosa más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 10,6 %; placebo: 9,9 %). Se observó hipoglucemia grave únicamente en pacientes con diabetes mellitus.

En general, el perfil de seguridad global de JARDIANCE[®] fue consistente para todas las indicaciones estudiadas.

Tabla 1 Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la experiencia poscomercialización, según la clasificación por sistema y órgano (system organ class, SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA.

	Empagliflozina
Clasificación por Sistema y Órgano (SOC)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección de las vías urinarias ^a (incluidas pielonefritis y urosepsis) ^b [20] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,d} [19]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a Cetoacidosis ^{b,d}
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento [54]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria) ^b [54] Angioedema ^b [55]
Trastornos vasculares	Depleción del volumen ^a
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^a Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed
Exploraciones complementarias	Disminución de tasa de filtración glomerular ^a Aumento de la creatinina en sangre ^a Incremento de hematocrito ^c [56] Incremento de lípidos en suero ^c [56]

^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus

^b derivados de la experiencia poscomercialización

^c ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional

^d observados en pacientes con diabetes mellitus

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia [6], como tratamiento complementario de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver Tabla a continuación).

Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia [6], como tratamiento

Acta No. 20 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea [5], como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina [7], y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina [57]. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea.

Tabla 2 Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1275.9(lina+met) y 1245.25 – TS1)

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
N	229	224	223
Confirmados en total (%)	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina (1245.23^(met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Confirmados en total (%)	0,5 %	1,8 %	1,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23^(met+SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Confirmados en total (%)	8,4 %	16,1 %	11,5 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Confirmados en total (%)	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Confirmados en total (%)	20,6 % / 35,3 %	19,5 % / 36,1 %	28,4 % / 36,1 %
Graves (%)	0 % / 0 %	0 % / 0 %	1,3 % / 1,3 %
En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas²/ 52 semanas)			
N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2 % / 58,0 %	39,8 % / 51,1 %	41,3 % / 57,7 %
Graves (%)	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 0,5 %
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
N	n = 110	n = 112	n = 110
Confirmados en total (%)	0,9 %	0,0 %	2,7 %
Graves (%)	0 %	0 %	0,9 %
EMPA-REG OUTCOME[®] (1245.25)			
N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9 %	28 %	27,6 %
Graves (%)	1,5 %	1,4 %	1,3 %

Confirmado: glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl o requirió asistencia.

Grave: requirió asistencia.

¹ Pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

² La dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

³ Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [e01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [e02820144-02 Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [e02695839-01, Tabla 15.3.1.4: 4]

Infección de las vías urinarias

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE® 25 mg y placebo (7,0 % y 7,2 %), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (8,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE® en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE® 10 mg (4,0 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,9 %) que con placebo (1,0 %), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino; y esta diferencia de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción

Tal como era de esperarse por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (3,5 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,3 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE® (<1%).

Depleción del volumen

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6 %, JARDIANCE® 25 mg 0,4 % y placebo 0,3 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante. En los pacientes de ≥ 75 años de edad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, $n = 13402$), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE® 10 mg (2,3 %) en comparación con el placebo (2,1 %), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3 %).

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg - 1,34 ml/min/1,73m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m²). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco (ver sección Estudios Clínicos, figura 6, para el cuadro de eGFR en el estudio de EMPA- REG OUTCOME®).

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.6. LYNPARZA® 100 MG

Expediente : 20142204
Radicado : 20221055259 / 20231182551
Fecha : 11/07/2023
Interesado : AstraZeneca de Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Cáncer de ovario

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/osomática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023004258 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.4.1.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002637 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.4.1.1. SEMNNIMB, para olaparib tableta recubierta por 100 mg (Lynparza®), para incluir la indicación “... *tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab*”; en dicho Auto se requirió “... *Allegar información clínica adicional, por cuanto si bien hay una ligera tendencia a mejorar sobrevida global en las pacientes incluidas en el estudio en el primer análisis de sobrevida global, no aporta información sobre el grupo que realmente se podría beneficiar con el tratamiento de mantenimiento con olaparib*”.

En la respuesta el interesado presenta análisis por intención de tratar de sobrevida global del estudio PAOLA-1 basado en la última fecha de corte de datos del 22 de marzo de 2022, reitera los resultados presentados previamente de la variable principal: riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0.59; intervalo de confianza (CI) del 95%: 0.49 a 0.72; p <0.0001) con una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 22.1 meses para olaparib vs 16.6 meses para placebo, resultados que fueron robustos.

Presenta análisis exploratorios sugieren un mayor tamaño del efecto para PFS, PFS2 (segunda progresión o muerte) y sobrevida global (SG) en pacientes con tumores mutados en el gen de susceptibilidad al cáncer de mama (*BRCAM*) y/o pacientes que tienen un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD)

- Estado Myriad HRD positivo, incluido Myriad *tBRCAM* (OS HR = 0.62; IC 95%, 0.45 a 0.85). La mediana de OS en el brazo de olaparib/bevacizumab fue de 75.2 meses, en comparación con 57.3 meses en el brazo de placebo/bevacizumab.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Estado de Myriad HRD positivo excluyendo Myriad *tBRCAm* (OS HR = 0.71; IC 95%: 0.45 a 1.13). La mediana de OS no se alcanzó en el brazo de olaparib/bevacizumab, en comparación con 52.0 meses en el brazo de placebo/bevacizumab.
- Estado de Myriad HRD negativo (OS HR = 1.18; IC 95%: 0.87 a 1.61). La mediana de OS en el brazo de olaparib/bevacizumab fue de 59.2 meses, en comparación con 60.6 meses en el brazo de placebo/bevacizumab.

Con base en estos análisis el interesado propone la aprobación de la indicación de la siguiente manera: *Lynparza en combinación con bevacizumab está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1 o BRCA2 y/o inestabilidad genómica.*

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud de modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información:

Cáncer de ovario

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación *BRCA*, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación *BRCA* (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Olaparib (Lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación *BRCA1* o *BRCA2* y/o inestabilidad genómica.

Cáncer de seno

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal *BRCA1/2* HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2901 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza y 535 pacientes tratados con Lynparza en combinación con Bevacizumab en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

Cuando Lynparza es usado en combinación con bevacizumab, el perfil de seguridad es generalmente consistente con el perfil de las terapias individuales.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
	Angioedema	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis	Infrecuentes	-
	Eritema nodoso	Raro	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-
<p>² El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofilico reducido; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia;; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido;; ; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de eritema, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular y rash pruriginoso Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica. * como se observó en el contexto pos-marketing.</p>			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib ≥ 2 años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobre vida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece < 1,5% a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

Nueva dosificación/grupo etario

Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un

gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC):

Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300mg (dos tabletas de 150mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600mg. La tableta de 100mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de

enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico:

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR:

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A,

la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes Niños y adolescentes:

Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años):

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal:

Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 –50ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina \leq 30ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 –80ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático:

Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.7. LYNPARZA® 150 MG

Expediente : 20124752
Radicado : 20221055250 / 20231183879
Fecha : 12/07/2023
Interesado : AstraZeneca de Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Cáncer de ovario

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/osomática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023004258 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.4.1.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023004258 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.4.1.1. SEMNNIMB, para olaparib tableta recubierta por 150 mg (Lynparza®), para incluir la indicación “... *tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab*”; en dicho Auto se requirió “... *Allegar información clínica adicional, por cuanto si bien hay una ligera tendencia a mejorar sobrevida global en las pacientes incluidas en el estudio en el primer análisis de sobrevida global, no aporta información sobre el grupo que realmente se podría beneficiar con el tratamiento de mantenimiento con olaparib*”.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la respuesta el interesado presenta análisis por intención de tratar de sobrevida global del estudio PAOLA-1 basado en la última fecha de corte de datos del 22 de marzo de 2022, reitera los resultados presentados previamente de la variable principal: riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0.59; intervalo de confianza (CI) del 95%: 0.49 a 0.72; $p < 0.0001$) con una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 22.1 meses para olaparib vs 16.6 meses para placebo, resultados que fueron robustos.

Presenta análisis exploratorios sugieren un mayor tamaño del efecto para PFS, PFS2 (segunda progresión o muerte) y sobrevida global (SG) en pacientes con tumores mutados en el gen de susceptibilidad al cáncer de mama (*BRCAM*) y/o pacientes que tienen un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD)

- Estado Myriad HRD positivo, incluido Myriad *tBRCAM* (OS HR = 0.62; IC 95%, 0.45 a 0.85). La mediana de OS en el brazo de olaparib/bevacizumab fue de 75.2 meses, en comparación con 57.3 meses en el brazo de placebo/bevacizumab.
- Estado de Myriad HRD positivo excluyendo Myriad *tBRCAM* (OS HR = 0.71; IC 95%: 0.45 a 1.13). La mediana de OS no se alcanzó en el brazo de olaparib/bevacizumab, en comparación con 52.0 meses en el brazo de placebo/bevacizumab.
- Estado de Myriad HRD negativo (OS HR = 1.18; IC 95%: 0.87 a 1.61). La mediana de OS en el brazo de olaparib/bevacizumab fue de 59.2 meses, en comparación con 60.6 meses en el brazo de placebo/bevacizumab.

Con base en estos análisis el interesado propone la aprobación de la indicación de la siguiente manera: *Lynparza en combinación con bevacizumab está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1 o BRCA2 y/o inestabilidad genómica.*

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud de modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones
Cáncer de ovario

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mutación *BRCA*, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación *BRCA* (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Olaparib (Lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:

- **El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación *BRCA1* o *BRCA2* y/o inestabilidad genómica.**

Cáncer de seno

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal *BRCA1/2* HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2901 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza y 535 pacientes tratados con Lynparza en combinación con Bevacizumab en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

Cuando Lynparza es usado en combinación con bevacizumab, el perfil de seguridad es generalmente consistente con el perfil de las terapias individuales.

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
	Angioedema	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis	Infrecuentes	-
Trastornos generales	Eritema nodoso	Raro	-
	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-
²	<p>El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide</p> <p>Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido;</p> <p>Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofilico reducido;</p> <p>Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido</p> <p>Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia;</p> <p>Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido;</p> <p>Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa;</p> <p>Tos incluye PTs de tos y tos productiva;</p> <p>Rash incluye PTs de eritema, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular y rash pruriginoso</p> <p>Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica.</p> <p>* como se observó en el contexto pos-marketing.</p>		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib \geq 2 años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobre vida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece < 1,5% a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado \geq 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado \geq 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

Nueva dosificación/grupo etario

Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un

gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC):

Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300mg (dos tabletas de 150mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600mg. La tableta de 100mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de

enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico:

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR:

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A,

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes Niños y adolescentes:

Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años):

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal:

Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina $31 - 50 \text{ ml/min}$), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina $\leq 30 \text{ ml/min}$) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina $51 - 80 \text{ ml/min}$) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático:

Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.8. ACEOTO PLUS®

Expediente : 20063316
Radicado : 20231337334
Fecha : 21/12/2023
Interesado : ZAMBON COLOMBIA S.A

Composición:

- Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato 3,49 mg equivalente a ciprofloxacino base 3,00 mg
- Fluocinolona acetónico 0,25 mg

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Soluciones Óticas

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento local de la otitis externa difusa aguda de origen bacteriano en ausencia de tímpano perforado. agente alternativo en el tratamiento de otitis externas causadas por bacterias sensibles al Ciprofloxacino.

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 grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera encuentra que mediante Radicado 20231337334 se solicita modificaciones de indicaciones, dosificación/ grupo etario, contraindicaciones y precauciones y advertencias, para el principio activo ciprofloxacino clorhidrato monohidrato 3,49 mg + Fluocinolona acetónido 0,25 mg en soluciones óticas.

La Sala encuentra que el interesado solicita, como nuevas indicaciones: (1) Tratamiento de otitis media aguda con tubos de timpanostomía (OMAT) causada por microorganismos sensibles a ciprofloxacino en adultos y niños de 6 meses de edad y mayores y (2) Otitis media aguda por perforación espontánea de tímpano. Allega información de soporte para la primera, mas no para la segunda.

El interesado anexa resúmenes de dos estudios clínicos de eficacia y seguridad (CIFLOTIII/10IA02 y CIFLOTIII/10IA04) en donde se comparó la combinación ciprofloxacino 0,3% + acetónido de fluocinolona 0,025% (CIPRO+FLUO) versus los componentes por separado en el tratamiento de otitis media aguda con tubos de timpanostomía en niños mayores de 6 meses. Se estableció como desenlace principal el tiempo hasta el cese de la otorrea y el control microbiológico como principal variable secundaria. En el primer estudio (CIFLOTIII/10IA02) con un tamaño de muestra de 331 pacientes, 7 días de tratamiento y 22 días de seguimiento, se obtuvo un tiempo promedio en días hasta el cese de otorrea de 3,92 (3,362) con la combinación, versus 5,76 (4,595) y 4,95 (4,607) con CIPRO y FLUO, respectivamente (entre paréntesis: desviación estándar). En cuanto al control microbiológico, la combinación mostró curación en 77.0% (n 47) de la combinación versus 65,1% (n 41) y 44.2% (n 23) con CIPRO y FLUO, respectivamente. En el segundo estudio, los resultados fueron similares.

Dada esta información, La Sala recomienda requerir al interesado para que:

Explique la relevancia clínica de las diferencias encontradas entre el tratamiento

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinado versus ciprofloxacina, teniendo en cuenta que no hubo diferencias en las evaluaciones audiométricas y el corto tiempo de seguimiento.

Explique el riesgo de sesgo derivado de la diferencia en el número de participantes perdidos para el seguimiento entre los grupos de tratamientos.

Allegue información clínica de soporte en la indicación Otitis media aguda por perforación espontánea de tímpano.

Adicionalmente, la Sala recomienda que incluya en el apartado de advertencias la siguiente información:

- Si la otorrea persiste tras realizar el tratamiento completo, o si se producen dos o más episodios de otorrea en el plazo de seis meses, se recomienda realizar una evaluación adicional para descartar una afección subyacente como un colesteatoma, un cuerpo extraño o un tumor.
- Al igual que con otros antibióticos, el uso de este producto puede dar lugar a la proliferación de microorganismos que no son sensibles a los mismos, incluyendo cepas de bacterias, levaduras y hongos. Si ocurriera una sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas.

3.4.1.9. CIBINQO® 100 MG

Expediente : 20210286
Radicado : 20231341632
Fecha : 28/12/2023
Interesado : PFIZER S.A.S

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene ABROCITINIB 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Dermatitis atópica: abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

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, mediante vía del Decreto 334 de 2022.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1, allegado mediante radicado 20231341632
- IPP Versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1, allegado mediante radicado 20231341632

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231341632 se solicita modificación de indicación así “Dermatitis Atópica: Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante que son candidatos a un tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.” para el principio activo abrocitinib en presentación tableta recubierta de 100 mg (Cibinqo®) Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias y interacciones; además solicita aprobación de inserto e ipp versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1, allegado mediante Radicado 20231341632.

La eficacia y seguridad de abrocitinib en monoterapia durante 12 semanas se evaluó en 2 estudios fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (MONO-1, MONO-2) que incluyeron 124 pacientes en la población solicitada. En estos estudios, los resultados en el subgrupo de adolescentes concordaron con los resultados en la población general del estudio.

Como soporte principal para la población de 12 años a menos de 18 años el interesado allega el estudio clínico JADE TEEN ([NCT03796676](#)) donde se evaluó la eficacia y la seguridad de abrocitinib durante 12 semanas en combinación con el tratamiento tópico farmacológico de base, doble ciego y controlado con placebo. El estudio incluyó a 285 pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave según la puntuación de la IGA ≥ 3 , la puntuación EASI ≥ 16 .

Los criterios de valoración coprimarios fueron la obtención de una respuesta en la Evaluación Global del Investigador (IGA) de claro (0) o casi claro (1) con una mejora de 2 o más grados respecto al inicio (AGI 0/1) y una mejora del 75% o más respecto al inicio en la respuesta del Índice de Área y Gravedad del Eczema (EASI-75) en la semana 12.

Un número sustancialmente mayor de pacientes tratados con abrocitinib (200 mg o 100 mg) frente a placebo alcanzó una respuesta IGA de 0/1 (46,2%; 41,6% frente a 24,5%; $p < 0,05$ para ambos), EASI-75 (72,0%; 68,5% frente a 41,5%; $p < 0,05$ para ambos), en la semana 12. Se notificaron eventos adversos (EA) en 59 (62,8%), 54 (56,8%) y 50 (52,1%) pacientes en los grupos de 200 mg, 100 mg y placebo, respectivamente. las náuseas fueron más

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

frecuentes con abrocitinib, 200 mg (17 [18,1%]) y 100 mg (7 [7,4%]). Los EA relacionados con el herpes fueron infrecuentes; 1 (1,1%), 0 y 2 (2,1%) pacientes presentaron EA graves.

Entre los pacientes adolescentes que alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento y participaron en el estudio de extensión a largo plazo JADE EXTEND (NCT03422822), la mayoría de ellos mantuvieron su respuesta en la semana 96 de tratamiento acumulativo para ambas dosis de abrocitinib [62 % y 78 % para una respuesta IGA (0 o 1), 89 % y 93 % para EASI-75, y 77 % y 76 % para PP-NRS4 con 100 mg y 200 mg una vez al día, respectivamente].

Entre los pacientes adolescentes que no alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento y participaron en JADE EXTEND, una proporción de pacientes alcanzó una respuesta de inicio tardío en la semana 24 (desde el inicio del estudio) de tratamiento continuo con ambas dosis de abrocitinib [34 % y 28 % para una respuesta IGA (0 o 1), y 41 % y 55 % para EASI-75 con 100 mg y 200 mg una vez al día, respectivamente].

Después de analizada la información anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas Indicaciones:

Dermatitis Atópica: Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante que son candidatos a un tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Nueva Dosificación:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 100 mg o de 200 mg una vez al día en función de las características individuales del paciente:

• Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día para pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y neoplasias malignas. Si el paciente no responde adecuadamente a 100 mg una vez al día, se puede aumentar la dosis a 200 mg una vez al día.

• Una dosis de 200 mg una vez al día puede ser adecuada para pacientes que no tienen un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas con alta carga de la enfermedad o para pacientes con una respuesta inadecuada a 100 mg una vez al día. Tras el control de la enfermedad, la dosis debe reducirse a 100 mg una vez al día. Si no se mantiene el control de la enfermedad después de la reducción de la dosis, se puede considerar un nuevo tratamiento con 200 mg una vez al día.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para el mantenimiento se debe considerar la dosis efectiva más baja.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de mejoría terapéutica después de 24 semanas.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos con medicamentos tópicos para la dermatitis atópica.

Seguimiento de parámetros de laboratorio

Tabla 1. Parámetros de laboratorio y recomendaciones para su seguimiento

Parámetros <u>de laboratorio</u>	Recomendación de seguimiento	Acción
Hemograma completo incluyendo recuento de plaquetas, recuento absoluto de linfocitos (RAL), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente.	Plaquetas: se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor. Se debe suspender el tratamiento si los valores se mantienen.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $< 8 \text{ g/dL}$ y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del	Se debe <u>monitorear</u> a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.
	paciente y las guías clínicas para la hiperlipidemia.	

Inicio del tratamiento

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3 / \text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1,2 \times 10^3 / \text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<10 \text{ g/dL}$.

Interrupción de la dosis

Si un paciente presenta una infección grave, sepsis o una infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar las anomalías en los parámetros de laboratorio tal y como se describe en la Tabla 1.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, la dosificación se debe reanudar a la hora programada habitual.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9, o inhibidores específicos potentes del CYP2C19 en monoterapia (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), se debe reducir la dosis recomendada a la mitad a 100 mg o a 50 mg una vez al día.

No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

En pacientes que reciben agentes reductores del ácido (p. ej., antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas del receptor H2), se debe considerar una dosis de 200 mg de abrocitinib una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a $<90 \text{ mL/min}$.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a $<60 \text{ mL/min}$), la dosis recomendada de abrocitinib se debe reducir a la mitad a 100 mg o a 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe $<30 \text{ mL/min}$), la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 100 mg.

No se ha estudiado abrocitinib en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en tratamiento renal sustitutivo.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh) o moderada (Clase B de Child Pugh). Abrocitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada para pacientes de 65 años y mayores es de 100 mg una vez al día.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años. No se dispone de datos clínicos.

Método de administración

Este medicamento se debe tomar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

En pacientes que experimenten náusea, la ingesta de las tabletas recubiertas con alimentos puede mejorar las náuseas.

Las tabletas recubiertas se deben tragar enteras con agua y no se deben partir, triturar ni masticar ya que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos

Nuevo Grupo etario:

Indicación terapéutica: Dermatitis Atópica: Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante que son candidatos a un tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Nuevas Precauciones o advertencias:

Abrocitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:

-de 65 años y mayores;

-con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado);

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

-con factores de riesgo de neoplasias malignas (p. ej., neoplasias malignas actuales o con antecedentes de neoplasias malignas).

Infecciones/infecciones graves

Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con abrocitinib. Las infecciones graves más frecuentes en los estudios clínicos fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Dado que existe una mayor incidencia de infecciones en los pacientes de edad avanzada y en las poblaciones diabéticas en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada y a los pacientes con diabetes. En pacientes de 65 años y mayores, abrocitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con infección sistémica grave y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de abrocitinib en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que hayan estado expuestos a la TB
- con antecedentes de una infección seria u oportunista
- que hayan residido o viajado a zonas de TB endémica o micosis endémicas; o
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe **monitorear** estrechamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a pruebas de diagnóstico completas inmediatamente y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano adecuado. Se debe **monitorear** estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si el paciente no responde al tratamiento **estándar**.

Tuberculosis

La tuberculosis fue observada en los estudios clínicos con abrocitinib. Los pacientes se deben someter a pruebas de tamizaje de TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar el tamizaje anual en pacientes en zonas **altamente** endémicas de TB. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente previa no tratada, se debe iniciar el tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se notificó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple). La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes que fueron tratados con 200 mg, pacientes de 65 años y mayores, **con antecedentes médicos** de herpes zóster, con RAL **confirmada** $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ antes del

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

evento y en pacientes que padecían dermatitis atópica grave al inicio del estudio. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

El tamizaje de hepatitis viral se debe realizar según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento. Los pacientes con indicios de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C) fueron excluidos de los estudios clínicos. Se analizó el ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes que dieron negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivo para anticuerpos frente al núcleo de la hepatitis B y positivo para anticuerpos frente a la superficie de la hepatitis B. Se excluyeron los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LIC). Los pacientes que tenían ADN del VHB negativo o por debajo de LIC pudieron iniciar el tratamiento; a estos pacientes se les monitoreó el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben abrocitinib. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento o inmediatamente antes de su inicio. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el herpes zóster, según las directrices de vacunación vigentes.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que han recibido abrocitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la Janus cinasa [JAK]) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años y mayores que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de TEV dependiente de la dosis, incluyendo la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Se observó una tasa más alta de TEV con abrocitinib 200 mg en comparación con abrocitinib 100 mg.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas (ver también la sección “Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)” y “Neoplasias malignas”), abrocitinib solo se debe usar si no hay alternativas de tratamiento adecuadas disponibles.

Abrocitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV distintos de factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas. Los factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor,

inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal y trastorno hereditario de la coagulación.

Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con abrocitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con abrocitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis.

Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)

Se han observado MACE en pacientes que toman abrocitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años y mayores que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de MACE, definidos como muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio (IM) no mortal y accidente cerebrovascular no mortal, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Por lo tanto, en pacientes de 65 años y mayores, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, abrocitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Neoplasias malignas (excluyendo el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Se han notificado casos de linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluyendo abrocitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años y mayores que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM), con tofacitinib en comparación con los inhibidores de TNF.

Se observó una tasa más alta de neoplasias malignas (excluyendo el cáncer de piel no melanoma, CPNM) con abrocitinib 200 mg en comparación con abrocitinib 100 mg.

En pacientes de 65 años y mayores, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado o con otros factores de riesgo de neoplasias malignas (p. ej., neoplasias malignas actuales o con antecedentes de neoplasias malignas), abrocitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes que reciben abrocitinib. Se recomienda un examen periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente aquellos con un mayor riesgo de cáncer de piel.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anomalías hematológicas

Se observaron RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmados en menos del 0,5% de los pacientes en los ensayos clínicos. No se debe iniciar tratamiento con abrocitinib en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAN $<1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<10 \text{ g/dL}$. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente (ver Tabla 1).

Lípidos

Se han notificado aumentos dependientes de la dosis en los parámetros lipídicos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con el placebo. Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente (ver Tabla 1). No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe monitorear y tratar a los pacientes con parámetros lipídicos anormales según las guías clínicas, dados los riesgos cardiovasculares asociados con la hiperlipidemia.

Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad observado en pacientes de edad avanzada fue similar al de la población adulta con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de 65 años y mayores abandonaron los estudios clínicos y tenían más probabilidades de sufrir reacciones adversas graves en comparación con los pacientes más jóvenes; los pacientes de 65 años y mayores tenían más probabilidades de presentar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de 65 años y mayores fue mayor que la de los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

Uso en pacientes de 65 años y mayores

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años y mayores, como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK), abrocitinib solo se debe utilizar en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Afecciones por inmunosupresión o medicamentos inmunosupresores

Los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia o un familiar de primer grado con una inmunodeficiencia hereditaria fueron excluidos de los estudios clínicos y no se dispone de información sobre estos pacientes.

No se ha estudiado la combinación con inmunomoduladores biológicos, inmunosupresores potentes tales como la ciclosporina u otros inhibidores de la JAK. No

se recomienda su uso concomitante con abrocitinib, ya que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Información sobre excipientes

Lactosa monohidrato

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

Sodio

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 1 mes después de la dosis final de CIBINQO®. Se debe recomendar la planificación y prevención del embarazo en mujeres en edad fértil.

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado que abrocitinib produce letalidad embrionofetal en ratas y conejas gestantes, variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas gestantes, y afecta al parto y el desarrollo peri/posnatal en ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes, por lo que CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Con base en los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede dar lugar a una reducción temporal de la fertilidad en mujeres en edad fértil. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra fueron reversibles 1 mes después de la suspensión de la administración oral de abrocitinib.

Nuevas Reacciones adversas:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones notificadas con más frecuencia son náusea (15,1%), cefalea (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinofosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y epigastralgia (2,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató a un total de 3848 pacientes con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica. Entre ellos, se integró a 3050 pacientes (que representan 5166 pacientes-año de exposición) para el análisis de seguridad. El análisis de seguridad integrado incluyó a 1997 pacientes que recibieron una dosis constante de abrocitinib de 200 mg y 1053 pacientes que recibieron una dosis constante de 100 mg. Hubo 2013 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de abrocitinib en comparación con placebo hasta por 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de dermatitis atópica, presentadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Herpes simple ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinofosfocinasa $> 5 \times$ ULN ^e	

a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
d. [Tromboembolismo venoso](#) incluye [embolia pulmonar](#) y trombosis venosa profunda.
e. Incluye los cambios detectados durante el seguimiento de parámetros [de laboratorio](#) (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infecciones

En estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se notificaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg de abrocitinib, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fue: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. La mayoría de las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster (0,70 por cada 100 pacientes-año en el grupo de abrocitinib 100 mg y 0,96 por cada 100 pacientes-año en el grupo de abrocitinib 200 mg), la mayoría de los cuales fueron infecciones cutáneas multidermatómicas no serias. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib (4,36 por 100 pacientes-año) fue superior a la de los pacientes tratados con 100 mg (2,61 por 100 pacientes-año). Las tasas de incidencia de herpes zóster también fueron más altas para pacientes de 65 años y mayores (HR 1,76), pacientes con antecedentes médicos de herpes zóster (HR 3,41), pacientes con dermatitis atópica grave al inicio (HR 1,17) y un RAL confirmado de $<1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ previo al evento de herpes zóster (HR 2,18).

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, 3,32 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y 1,12 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones graves fue de 2,20 por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con 100 mg y de 2,46 por cada 100 pacientes-año en los que recibieron 200 mg. Las infecciones graves notificadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Tromboembolismo venoso

En todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,21 por 100 pacientes-año para 200 mg y de 0,05 por 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,06 por 100 pacientes-año en el grupo de 200 mg y de 0,05 por 100 pacientes-año en el grupo de 100 mg.

Trombocitopenia

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución en el recuento de plaquetas, relacionada con la dosis. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron al cabo de 4 semanas, después de las cuales el recuento de plaquetas regresó al valor inicial a pesar del tratamiento continuado. Se

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

notificaron recuentos de plaquetas confirmados de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o con placebo. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de recuentos de plaquetas confirmados de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ fue de 0,15 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg, la mayoría ocurrieron en la Semana 4. Los pacientes de ≥ 65 años presentaron una tasa mayor de recuentos de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se notificaron RAL confirmados de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de RAL confirmados de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ fue de 0,34 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg, la tasa más alta fue observada en pacientes ≥ 65 años.

Aumento de los lípidos

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, hubo un aumento relacionado con la dosis en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en relación con placebo en la Semana 4, que permaneció elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la relación LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos relacionados con hiperlipidemia ocurrieron en el 0,4% de los pacientes expuestos a 100 mg de abrocitinib, el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y el 0% de los pacientes expuestos al placebo.

Elevaciones en la creatinfosfocinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de CPK ($>5 \times \text{ULN}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib, respectivamente. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio como resultado la suspensión del tratamiento.

Náuseas

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se notificaron náuseas en el 1,8% de los pacientes con placebo y el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. La suspensión del tratamiento debido a náuseas ocurrió en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib. Entre los pacientes con náuseas, el 63,5% presentó náuseas en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de las náuseas fue de 15 días. La mayoría de los casos eran de gravedad leve a moderada.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

Un total de 635 pacientes adolescentes (de 12 a menos de 18 años) fueron tratados con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica, lo que representa una exposición de 1326,1 pacientes-año. El perfil de seguridad observado en adolescentes en los estudios clínicos de dermatitis atópica fue similar al de la población adulta.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

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

Nuevas Interacciones:

Potencial de que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas y el transportador.

Administración concomitante con inhibidores del CYP2C19 / CYP2C9

Cuando se administraron 100 mg de abrocitinib de forma concomitante con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 y moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 y del CYP3A), el grado de exposición de la fracción activa de abrocitinib aumentó en un 91% y un 155%, respectivamente, en comparación con la administración en monoterapia.

Administración concomitante con inductores del CYP2C19 / CYP2C9

La administración de 200 mg de abrocitinib después de dosis múltiples con rifampicina, un potente inductor de las enzimas CYP, dio como resultado una reducción de la exposición de la fracción activa de abrocitinib en aproximadamente un 56%.

Administración concomitante con inhibidores del OAT3

Cuando se administraron 200 mg de abrocitinib de forma concomitante con probenecid, un inhibidor del OAT3, la exposición a la fracción activa de abrocitinib aumentó en aproximadamente un 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Administración concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico

Cuando se administraron 200 mg de abrocitinib de forma concomitante con 40 mg de famotidina, un antagonista del receptor H2, la exposición a la fracción activa de abrocitinib disminuyó en aproximadamente un 35%. El efecto de elevar el pH gástrico con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) sobre la farmacocinética de abrocitinib no ha sido estudiado, aunque puede ser similar a la observada con famotidina. Se debe considerar la dosis diaria más alta de 200 mg para pacientes tratados de forma concomitante con productos que aumentan el pH gástrico, ya que pueden reducir la eficacia de abrocitinib.

Potencial de que abrocitinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de abrocitinib en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p.ej., etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib es un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración concomitante de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp) con una dosis única de 200 mg de abrocitinib aumentó el ABCinf y la Cmáx de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente, comparada con la administración en monoterapia. Se debe tener precaución con el uso concomitante de abrocitinib con dabigatrán. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de otros sustratos de la P-gp. Se debe tener precaución con los niveles de sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho como, p. ej., digoxina, ya que pueden aumentar sus niveles.

In vitro, abrocitinib es un inhibidor de la enzima CYP2C19. La administración concomitante de 200 mg de abrocitinib una vez al día con una dosis única de 10 mg de omeprazol aumentó el ABCinf y la Cmáx de omeprazol en aproximadamente un 189% y un 134%, respectivamente, lo que indica que abrocitinib es un inhibidor moderado de la enzima CYP2C19. Se debe tener precaución cuando se utiliza abrocitinib de forma concomitante con medicamentos de índice terapéutico estrecho que son metabolizados principalmente por la enzima CYP2C19 (p. ej., S-mefenitoína y clopidogrel). Puede ser necesario ajustar la dosis de otros medicamentos metabolizados principalmente por la enzima CYP2C19 según la información del producto (p. ej., citalopram, clobazam, escitalopram y selumetinib).

La administración concomitante de 200 mg de abrocitinib una vez al día con una dosis única de 100 mg de cafeína aumentó el ABCinf de la cafeína en un 40% sin efecto sobre la Cmáx, lo que sugiere que abrocitinib es un inhibidor leve de la enzima CYP1A2. No se puede recomendar un ajuste de dosis general.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir.

3.4.1.10. CIBINQO® 50 MG

Expediente : 20210314
Radicado : 20231341620
Fecha : 28/12/2023
Interesado : PFIZER S.A.S

Composición:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada Tableta recubierta contiene ABROCITINIB 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Dermatitis atópica: abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

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, mediante vía del Decreto 334 de 2022.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1, allegado mediante radicado 20231341620
- IPP Versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1, allegado mediante radicado 20231341620

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231341620 se solicita modificación de indicación así *“Dermatitis Atópica: Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante que son candidatos a un tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados”*, para el principio activo abrocitinib en presentación tableta recubierta de 50 mg (Cibinqo®) Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias y interacciones; además solicita aprobación de inserto e ipp versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1, allegado mediante Radicado 20231341620.

La eficacia y seguridad de abrocitinib en monoterapia durante 12 semanas se evaluó en 2 estudios fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (MONO-1, MONO-2) que incluyeron 124 pacientes en la población solicitada. En estos estudios, los resultados en el subgrupo de adolescentes concordaron con los resultados en la población general del estudio.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como soporte principal para la población de 12 años a menos de 18 años el interesado allega el estudio clínico JADE TEEN ([NCT03796676](#)) donde se evaluó la eficacia y la seguridad de abrocitinib durante 12 semanas en combinación con el tratamiento tópico farmacológico de base, doble ciego y controlado con placebo. El estudio incluyó a 285 pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave según la puntuación de la IGA ≥ 3 , la puntuación EASI ≥ 16 .

Los criterios de valoración coprimarios fueron la obtención de una respuesta en la Evaluación Global del Investigador (IGA) de claro (0) o casi claro (1) con una mejora de 2 o más grados respecto al inicio (AGI 0/1) y una mejora del 75% o más respecto al inicio en la respuesta del Índice de Área y Gravedad del Eczema (EASI-75) en la semana 12.

Un número sustancialmente mayor de pacientes tratados con abrocitinib (200 mg o 100 mg) frente a placebo alcanzó una respuesta IGA de 0/1 (46,2%; 41,6% frente a 24,5%; $p < 0,05$ para ambos), EASI-75 (72,0%; 68,5% frente a 41,5%; $p < 0,05$ para ambos), en la semana 12. Se notificaron eventos adversos (EA) en 59 (62,8%), 54 (56,8%) y 50 (52,1%) pacientes en los grupos de 200 mg, 100 mg y placebo, respectivamente. Las náuseas fueron más frecuentes con abrocitinib, 200 mg (17 [18,1%]) y 100 mg (7 [7,4%]). Los EA relacionados con el herpes fueron infrecuentes; 1 (1,1%), 0 y 2 (2,1%) pacientes presentaron EA graves.

Entre los pacientes adolescentes que alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento y participaron en el estudio de extensión a largo plazo JADE EXTEND (NCT03422822), la mayoría de ellos mantuvieron su respuesta en la semana 96 de tratamiento acumulativo para ambas dosis de abrocitinib [62 % y 78 % para una respuesta IGA (0 o 1), 89 % y 93 % para EASI-75, y 77 % y 76 % para PP-NRS4 con 100 mg y 200 mg una vez al día, respectivamente].

Entre los pacientes adolescentes que no alcanzaron una respuesta después de 12 semanas de tratamiento y participaron en JADE EXTEND, una proporción de pacientes alcanzó una respuesta de inicio tardío en la semana 24 (desde el inicio del estudio) de tratamiento continuo con ambas dosis de abrocitinib [34 % y 28 % para una respuesta IGA (0 o 1), y 41 % y 55 % para EASI-75 con 100 mg y 200 mg una vez al día, respectivamente].

Después de analizada la información anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas Indicaciones:

Dermatitis Atópica: Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante que son candidatos a un tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Nueva Dosificación:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 100 mg o de 200 mg una vez al día en función de las características individuales del paciente:

• Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día para pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y neoplasias malignas. Si el paciente no responde adecuadamente a 100 mg una vez al día, se puede aumentar la dosis a 200 mg una vez al día.

• Una dosis de 200 mg una vez al día puede ser adecuada para pacientes que no tienen un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas con alta carga de la enfermedad o para pacientes con una respuesta inadecuada a 100 mg una vez al día. Tras el control de la enfermedad, la dosis debe reducirse a 100 mg una vez al día. Si no se mantiene el control de la enfermedad después de la reducción de la dosis, se puede considerar un nuevo tratamiento con 200 mg una vez al día.

Para el mantenimiento se debe considerar la dosis efectiva más baja.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de mejoría terapéutica después de 24 semanas.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos con medicamentos tópicos para la dermatitis atópica.

Seguimiento de parámetros de laboratorio

Tabla 1. Parámetros de laboratorio y recomendaciones para su seguimiento

Parámetros de laboratorio	Recomendación de seguimiento	Acción
Hemograma completo incluyendo recuento de plaquetas, recuento absoluto de linfocitos (RAL), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente.	Plaquetas: se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor. Se debe suspender el tratamiento si los valores se mantienen.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $< 8 \text{ g/dL}$ y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del	Se debe monitorear a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.
	paciente y las guías clínicas para la hiperlipidemia.	

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $< 150 \times 10^3 / \text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$.

Interrupción de la dosis

Si un paciente presenta una infección grave, sepsis o una infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar las anomalías en los parámetros de laboratorio tal y como se describe en la Tabla 1.

Dosis olvidadas

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, la dosificación se debe reanudar a la hora programada habitual.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9, o inhibidores específicos potentes del CYP2C19 en monoterapia (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), se debe reducir la dosis recomendada a la mitad a 100 mg o a 50 mg una vez al día.

No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

En pacientes que reciben agentes reductores del ácido (p. ej., antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas del receptor H2), se debe considerar una dosis de 200 mg de abrocitinib una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a <90 mL/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a <60 mL/min), la dosis recomendada de abrocitinib se debe reducir a la mitad a 100 mg o a 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 mL/min), la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 100 mg.

No se ha estudiado abrocitinib en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en tratamiento renal sustitutivo.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh) o moderada (Clase B de Child Pugh). Abrocitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada para pacientes de 65 años y mayores es de 100 mg una vez al día.

Población pediátrica

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años. No se dispone de datos clínicos.

Método de administración

Este medicamento se debe tomar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

En pacientes que experimenten náusea, la ingesta de las tabletas recubiertas con alimentos puede mejorar las náuseas.

Las tabletas recubiertas se deben tragar enteras con agua y no se deben partir, triturar ni masticar ya que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos

Nuevo Grupo etario:

Indicación terapéutica: Dermatitis Atópica: Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante que son candidatos a un tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Nuevas Precauciones o advertencias:

Abrocitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:

-de 65 años y mayores;

-con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado);

-con factores de riesgo de neoplasias malignas (p. ej., neoplasias malignas actuales o con antecedentes de neoplasias malignas).

Infecciones/infecciones graves

Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con abrocitinib. Las infecciones graves más frecuentes en los estudios clínicos fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Dado que existe una mayor incidencia de infecciones en los pacientes de edad avanzada y en las poblaciones diabéticas en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada y a los pacientes con diabetes. En pacientes de 65 años y mayores, abrocitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con infección sistémica grave y activa.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de abrocitinib en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que hayan estado expuestos a la TB
- con antecedentes de una infección seria u oportunista
- que hayan residido o viajado a zonas de TB endémica o micosis endémicas; o
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a pruebas de diagnóstico completas inmediatamente y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano adecuado. Se debe monitorear estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

La tuberculosis fue observada en los estudios clínicos con abrocitinib. Los pacientes se deben someter a pruebas de tamizaje de TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar el tamizaje anual en pacientes en zonas altamente endémicas de TB. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente previa no tratada, se debe iniciar el tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se notificó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple). La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes que fueron tratados con 200 mg, pacientes de 65 años y mayores, con antecedentes médicos de herpes zóster, con RAL confirmada $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ antes del evento y en pacientes que padecían dermatitis atópica grave al inicio del estudio. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

El tamizaje de hepatitis viral se debe realizar según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento. Los pacientes con indicios de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C) fueron excluidos de los estudios clínicos. Se analizó el ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes que dieron negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivo para anticuerpos frente al núcleo de la hepatitis B y positivo para anticuerpos frente a la superficie de la hepatitis B. Se excluyeron los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LIC). Los pacientes que tenían ADN del VHB negativo o por debajo de LIC pudieron iniciar el tratamiento; a estos pacientes se les monitoreó el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben abrocitinib. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento o inmediatamente antes de su inicio. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el herpes zóster, según las directrices de vacunación vigentes.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que han recibido abrocitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la Janus cinasa [JAK]) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años y mayores que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de TEV dependiente de la dosis, incluyendo la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Se observó una tasa más alta de TEV con abrocitinib 200 mg en comparación con abrocitinib 100 mg.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas (ver también la sección “Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)” y “Neoplasias malignas”), abrocitinib solo se debe usar si no hay alternativas de tratamiento adecuadas disponibles.

Abrocitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV distintos de factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas. Los factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal y trastorno hereditario de la coagulación.

Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con abrocitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con abrocitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis.

Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)

Se han observado MACE en pacientes que toman abrocitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años y mayores que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de MACE, definidos como muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio (IM) no mortal y accidente cerebrovascular no mortal, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo tanto, en pacientes de 65 años y mayores, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, abrocitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Neoplasias malignas (excluyendo el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Se han notificado casos de linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluyendo abrocitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado con tofacitinib como tratamiento activo (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años y mayores que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM), con tofacitinib en comparación con los inhibidores de TNF.

Se observó una tasa más alta de neoplasias malignas (excluyendo el cáncer de piel no melanoma, CPNM) con abrocitinib 200 mg en comparación con abrocitinib 100 mg.

En pacientes de 65 años y mayores, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado o con otros factores de riesgo de neoplasias malignas (p. ej., neoplasias malignas actuales o con antecedentes de neoplasias malignas), abrocitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes que reciben abrocitinib. Se recomienda un examen periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente aquellos con un mayor riesgo de cáncer de piel.

Anomalías hematológicas

Se observaron RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmados en menos del 0,5% de los pacientes en los ensayos clínicos. No se debe iniciar tratamiento con abrocitinib en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAN $<1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<10 \text{ g/dL}$. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente (ver Tabla 1).

Lípidos

Se han notificado aumentos dependientes de la dosis en los parámetros lipídicos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con el placebo. Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente (ver Tabla 1). No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe monitorear y tratar a los pacientes con parámetros lipídicos anormales según las guías clínicas, dados los riesgos cardiovasculares asociados con la hiperlipidemia.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad observado en pacientes de edad avanzada fue similar al de la población adulta con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de 65 años y mayores abandonaron los estudios clínicos y tenían más probabilidades de sufrir reacciones adversas graves en comparación con los pacientes más jóvenes; los pacientes de 65 años y mayores tenían más probabilidades de presentar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de 65 años y mayores fue mayor que la de los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

Uso en pacientes de 65 años y mayores

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años y mayores, como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK), abrocitinib solo se debe utilizar en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Afecciones por inmunosupresión o medicamentos inmunosupresores

Los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia o un familiar de primer grado con una inmunodeficiencia hereditaria fueron excluidos de los estudios clínicos y no se dispone de información sobre estos pacientes.

No se ha estudiado la combinación con inmunomoduladores biológicos, inmunosupresores potentes tales como la ciclosporina u otros inhibidores de la JAK. No se recomienda su uso concomitante con abrocitinib, ya que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Información sobre excipientes

Lactosa monohidrato

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

Sodio

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 1 mes después de la dosis final de CIBINQO®. Se debe recomendar la planificación y prevención del embarazo en mujeres en edad fértil.

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado que abrocitinib produce letalidad embriofetal en ratas y conejas gestantes, variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas gestantes, y afecta al parto y el desarrollo peri/posnatal en ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes, por lo que CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Con base en los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede dar lugar a una reducción temporal de la fertilidad en mujeres en edad fértil. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra fueron reversibles 1 mes después de la suspensión de la administración oral de abrocitinib.

Nuevas Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones notificadas con más frecuencia son náusea (15,1%), cefalea (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y epigastralgia (2,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató a un total de 3848 pacientes con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica. Entre ellos, se integró a 3050 pacientes (que representan 5166 pacientes-año de exposición) para el análisis de seguridad. El análisis de seguridad integrado incluyó a 1997 pacientes que recibieron una dosis constante de abrocitinib de 200 mg y 1053 pacientes que recibieron una dosis constante de 100 mg. Hubo 2013 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de abrocitinib en comparación con placebo hasta por 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de dermatitis atópica, presentadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Herpes simple ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinofosfoquinasa $> 5 \times \text{ULN}^e$	

a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
d. [Tromboembolismo venoso](#) incluye [embolia pulmonar](#) y trombosis venosa profunda.
e. Incluye los cambios detectados durante el seguimiento de parámetros [de laboratorio](#) (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se notificaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg de abrocitinib, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fue: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. La mayoría de las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster (0,70 por cada 100 pacientes-año en el grupo de abrocitinib 100 mg y 0,96 por cada 100 pacientes-año en el grupo de abrocitinib 200 mg), la mayoría de los cuales fueron infecciones cutáneas multidermatómicas no serias. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib (4,36 por 100 pacientes-año) fue superior a la de los pacientes tratados con 100 mg (2,61 por 100 pacientes-año). Las

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tasas de incidencia de herpes zóster también fueron más altas para pacientes de 65 años y mayores (HR 1,76), pacientes con antecedentes médicos de herpes zóster (HR 3,41), pacientes con dermatitis atópica grave al inicio (HR 1,17) y un RAL confirmado de $<1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ previo al evento de herpes zóster (HR 2,18).

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, 3,32 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y 1,12 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones graves fue de 2,20 por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con 100 mg y de 2,46 por cada 100 pacientes-año en los que recibieron 200 mg. Las infecciones graves notificadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Tromboembolismo venoso

En todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,21 por 100 pacientes-año para 200 mg y de 0,05 por 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,06 por 100 pacientes-año en el grupo de 200 mg y de 0,05 por 100 pacientes-año en el grupo de 100 mg.

Trombocitopenia

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución en el recuento de plaquetas, relacionada con la dosis. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron al cabo de 4 semanas, después de las cuales el recuento de plaquetas regresó al valor inicial a pesar del tratamiento continuado. Se notificaron recuentos de plaquetas confirmados de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o con placebo. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de recuentos de plaquetas confirmados de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ fue de 0,15 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg, la mayoría ocurrieron en la Semana 4. Los pacientes de ≥ 65 años presentaron una tasa mayor de recuentos de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se notificaron RAL confirmados de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes ya sea de 100 mg o de 200 mg de abrocitinib, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de RAL confirmados de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ fue de 0,34 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg, la tasa más alta fue observada en pacientes ≥ 65 años.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aumento de los lípidos

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, hubo un aumento relacionado con la dosis en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en relación con placebo en la Semana 4, que permaneció elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la relación LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos relacionados con hiperlipidemia ocurrieron en el 0,4% de los pacientes expuestos a 100 mg de abrocitinib, el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y el 0% de los pacientes expuestos al placebo.

Elevaciones en la creatinfosfocinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de CPK ($>5 \times$ ULN) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib, respectivamente. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio como resultado la suspensión del tratamiento.

Náuseas

En los estudios controlados con placebo hasta por 16 semanas, se notificaron náuseas en el 1,8% de los pacientes con placebo y el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. La suspensión del tratamiento debido a náuseas ocurrió en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib. Entre los pacientes con náuseas, el 63,5% presentó náuseas en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de las náuseas fue de 15 días. La mayoría de los casos eran de gravedad leve a moderada.

Población pediátrica

Un total de 635 pacientes adolescentes (de 12 a menos de 18 años) fueron tratados con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica, lo que representa una exposición de 1326,1 pacientes-año. El perfil de seguridad observado en adolescentes en los estudios clínicos de dermatitis atópica fue similar al de la población adulta.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

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

Nuevas Interacciones:

Potencial de que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Abrocitinib se metaboliza predominantemente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas y el transportador.

Administración concomitante con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando se administraron 100 mg de abrocitinib de forma concomitante con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 y moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 y del CYP3A), el grado de exposición de la fracción activa de abrocitinib aumentó en un 91% y un 155%, respectivamente, en comparación con la administración en monoterapia.

Administración concomitante con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de 200 mg de abrocitinib después de dosis múltiples con rifampicina, un potente inductor de las enzimas CYP, dio como resultado una reducción de la exposición de la fracción activa de abrocitinib en aproximadamente un 56%.

Administración concomitante con inhibidores del OAT3

Cuando se administraron 200 mg de abrocitinib de forma concomitante con probenecid, un inhibidor del OAT3, la exposición a la fracción activa de abrocitinib aumentó en aproximadamente un 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Administración concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico

Cuando se administraron 200 mg de abrocitinib de forma concomitante con 40 mg de famotidina, un antagonista del receptor H2, la exposición a la fracción activa de abrocitinib disminuyó en aproximadamente un 35%. El efecto de elevar el pH gástrico con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) sobre la farmacocinética de abrocitinib no ha sido estudiado, aunque puede ser similar a la observada con famotidina. Se debe considerar la dosis diaria más alta de 200 mg para pacientes tratados de forma concomitante con productos que aumentan el pH gástrico, ya que pueden reducir la eficacia de abrocitinib.

Potencial de que abrocitinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de abrocitinib en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p.ej., etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib es un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración concomitante de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp) con una dosis única de 200 mg de abrocitinib aumentó el ABCinf y la Cmax de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente, comparada con la administración en monoterapia. Se debe tener precaución con el uso concomitante de abrocitinib con dabigatrán. No se ha evaluado el

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de otros sustratos de la P-gp. Se debe tener precaución con los niveles de sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho como, p. ej., digoxina, ya que pueden aumentar sus niveles.

In vitro, abrocitinib es un inhibidor de la enzima CYP2C19. La administración concomitante de 200 mg de abrocitinib una vez al día con una dosis única de 10 mg de omeprazol aumentó el ABCinf y la Cmax de omeprazol en aproximadamente un 189% y un 134%, respectivamente, lo que indica que abrocitinib es un inhibidor moderado de la enzima CYP2C19. Se debe tener precaución cuando se utiliza abrocitinib de forma concomitante con medicamentos de índice terapéutico estrecho que son metabolizados principalmente por la enzima CYP2C19 (p. ej., S-mefenitoína y clopidogrel). Puede ser necesario ajustar la dosis de otros medicamentos metabolizados principalmente por la enzima CYP2C19 según la información del producto (p. ej., citalopram, clobazam, escitalopram y selumetinib).

La administración concomitante de 200 mg de abrocitinib una vez al día con una dosis única de 100 mg de cafeína aumentó el ABCinf de la cafeína en un 40% sin efecto sobre la Cmax, lo que sugiere que abrocitinib es un inhibidor leve de la enzima CYP1A2. No se puede recomendar un ajuste de dosis general.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 VSIQQ® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20176806
Radicado : 20211253499 / 20231191861
Fecha : 19/07/2023
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 120 mg de Brolocizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Brolocizumab está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002554 emitido mediante Acta No. 11 de 2022 numeral 3.4.2.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2023002554 emitido mediante Acta No. 11 de 2022 numeral 3.4.2.4., para brolicizumab solución inyectable con 120 mg/ml (Vsiqq®), para incluir la indicación "...edema macular diabético (EMD)"; como soporte clínico fundamental dos estudios en desarrollo NCT03481634 (B2301, Kestrel) y NCT03481660 (B2302, KITE); dicho Auto se requirió al interesado que: "... presente los resultados finales de los estudios, explique las razones para seleccionar un margen de 4 letras de ganancia en la agudeza visual corregida de no inferioridad y la relevancia para el análisis beneficio riesgo de la mayor tendencia de eventos adversos intraoculares con brolicizumab"

En la respuesta el interesado presenta resultados de los estudios con 100 semanas de seguimiento, los cuales son similares a los obtenidos inicialmente a las 52 semanas, se evidencia no inferioridad con respecto a aflibercept (margen de 4 letras) en la variable principal mejor agudeza visual corregida y mayor frecuencia de eventos adversos inflamatorios.

Señala que el margen de 4 letras como criterio de 'variación de la MAVC' es un valor establecido para evaluar la eficacia de los fármacos anti-VEGF y considerado clínicamente pertinente en la indicación solicitada y ha sido utilizado en estudios para otros principios activos.

Considera que la mayor frecuencia de inflamación intraocular en los grupos que recibieron brolicizumab con respecto a aflibercept no afecta el balance beneficio/riesgo, pues la mayoría fueron leves a moderadas y respondieron a los tratamientos habituales y la información al respecto está debidamente incluida en la información para prescribir.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones:

Vsiqq está indicado para el tratamiento de:

La degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular (exudativa) (DMAEn). El edema macular diabético (EMD).

Nueva dosificación y grupo etario Posología

Vial de un solo uso para administración intravítrea exclusivamente. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Vsiqq debe ser administrado por un médico cualificado.

Población destinataria general
DMAEn

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 ml), administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (periodicidad mensual) en el caso de las tres primeras dosis. Posteriormente, Vsiqq se administra cada 12 semanas (periodicidad trimestral). El médico puede ajustar los intervalos de administración del tratamiento para adaptarlos a cada caso según la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. El intervalo de administración del tratamiento podría reducirse a cada 8 semanas (periodicidad bimestral) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS); sin embargo, el intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 8 semanas (2 meses) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

EMD

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 ml), administrados por inyección intravítrea cada 6 semanas en el caso de las cinco primeras dosis. Posteriormente, Vsiqq se administra cada 12 semanas (periodicidad trimestral). Los intervalos de administración del tratamiento deberá determinarlos el médico basándose en la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. En los pacientes con actividad de la enfermedad podría estudiarse la conveniencia de administrar el tratamiento cada 8 semanas (2 meses) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Poblaciones especiales Disfunción renal

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Vsiqq en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Como ocurre con todos los medicamentos para uso intravítreo, es preciso inspeccionar visualmente Vsiqq antes de administrarlo (véanse las Instrucciones de uso).

La inyección deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe tenerse a mano un equipo estéril de paracentesis ocular. Antes de proceder a la inyección intravítrea han de evaluarse cuidadosamente los antecedentes médicos de reacciones de hipersensibilidad del paciente (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, el párpado y la superficie ocular. La información sobre la preparación de Vsiqq figura en las Instrucciones de uso. La aguja hipodérmica debe introducirse en la cavidad vítrea por un punto situado

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. A continuación, se inyecta lentamente un volumen de 0,05 ml. Cada vez que se aplique una nueva inyección, se deberá elegir un lugar diferente de la esclera para introducir la aguja. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Vsiqq cuando se administra de forma concurrente en ambos ojos.

Nuevas precauciones o advertencias

Endoftalmitis, desprendimiento de retina, vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq, se han asociado con endoftalmitis y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas correctas cuando se administre Vsiqq.

Con el uso de Vsiqq se han descrito vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana, normalmente en presencia de inflamación intraocular. Estas reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario pueden aparecer tras la primera inyección intravítrea. En los pacientes que las presenten deberá suspenderse el tratamiento con Vsiqq. Los pacientes en tratamiento con Vsiqq que presenten una inflamación intraocular corren el riesgo de sufrir una vasculitis retiniana, una oclusión vascular retiniana o ambas, por lo que deben ser objeto de una vigilancia estrecha (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Se debe indicar a los pacientes que notifiquen a la mayor brevedad cualquier síntoma indicativo de los eventos mencionados arriba. En un estudio clínico de fase IIIa (MERLIN), los pacientes con DMA En que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 4 semanas presentaron una mayor incidencia de inflamación intraocular (incluso de vasculitis retiniana) y oclusión vascular retiniana que los pacientes que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 8 o 12 semanas en los estudios clínicos pivotaes de fase III (HAWK y HARRIER). El intervalo entre dos dosis de Vsiqq durante el tratamiento de mantenimiento no debe ser inferior a 8 semanas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Aumentos de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección, semejantes a los observados con la administración intravítrea de otros inhibidores del VEGF (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). También se han notificado aumentos mantenidos de la presión intraocular con la administración de Vsiqq. Deben vigilarse tanto la presión intraocular como el riesgo sanguíneo de la papila óptica y tomar las medidas que correspondan.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden presentar alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea de Vsiqq y de la exploración oftalmológica asociada, por lo que debe recomendarse al paciente que no conduzca vehículos ni use máquinas hasta que haya recuperado suficientemente la función visual.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población con DMAEn

Considerando los dos estudios de fase III (HAWK y HARRIER), la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con brolocizumab; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en >5% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq, fueron agudeza visual disminuida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y cuerpos flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas graves, notificadas con menor frecuencia, en <1% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq, fueron endoftalmitis, ceguera, oclusión arterial retiniana y desprendimiento de retina.

Población con EMD

Se estudió la seguridad de Vsiqq en dos estudios de fase III (KESTREL y KITE) comparativos con tratamiento activo, llevados a cabo respectivamente en 368 pacientes con disfunción visual debida a EMD tratados con la dosis recomendada de 6 mg de brolocizumab durante 52 semanas.

La frecuencia y la severidad de los eventos oculares y extraoculares notificados en estos dos estudios fueron similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAEn. Se notificó oclusión vascular retiniana en dos pacientes (0,5%) tratados con Vsiqq y en un paciente (0,3%) tratado con aflibercept 2 mg. Se notificó vasculitis retiniana en un paciente (0,3%) tratado con Vsiqq y no hubo ningún caso entre los pacientes tratados con aflibercept 2 mg.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos HAWK y HARRIER (Tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia, y dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente de cada reacción adversa según la convención siguiente (CIOMS III):

muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	7,3	7,5	Frecuente
Hemorragia retiniana	4,1	3,2	Frecuente
Uveítis	1,6	0,1	Frecuente
Iritis	1,2	0,3	Frecuente
Desprendimiento del vítreo	4,0	3,3	Frecuente
Desgarro retiniano	1,2	0,7	Frecuente
Catarata	7,0	11,1	Frecuente
Hemorragia conjuntival	6,3	7,0	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vítreo	5,1	2,9	Frecuente
Dolor ocular	4,9	6,2	Frecuente
Presión intraocular elevada	3,8	4,5	Frecuente
Conjuntivitis	3,3	1,6	Frecuente
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina	2,7	1,1	Frecuente
Visión borrosa	1,9	1,6	Frecuente
Abrasión corneal	1,5	2,2	Frecuente
Queratitis puntiforme	1,4	2,3	Frecuente
Endoftalmitis	0,7	0,1	Infrecuente
Ceguera	0,8	0,3	Infrecuente
Oclusión arterial retiniana	0,8	0,1	Infrecuente
Desprendimiento de retina	0,7	0,4	Infrecuente
Hiperemia conjuntival	1,0	1,1	Infrecuente
Lagrimo aumentado	1,0	1,1	Infrecuente
Sensación anormal en el ojo	0,8	1,8	Infrecuente

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	0,5	0,4	Infrecuente
Vitritis	0,4	0,4	Infrecuente
Inflamación de cámara anterior	0,4	0	Infrecuente
Iridociclitis	0,4	0,1	Infrecuente
Exudado proteínico (<i>flare</i>) en la cámara anterior	0,3	0	Infrecuente
Edema corneal	0,3	0	Infrecuente
Hemorragia vítrea	0,1	0,4	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad ^a	1,8	1,4	Frecuente

^a Incluye urticaria, erupción, prurito, eritema.

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

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Vsiqq e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica con este producto. Como estas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

«desconocida». Las reacciones adversas están enumeradas por clase de órgano, aparato o sistema según el MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos oculares

Oclusión vascular retiniana, vasculitis retiniana

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Inflamación intraocular

Según los estudios clínicos, los eventos adversos relacionados con la inflamación intraocular, incluidas la vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, se notificaron con más frecuencia entre las mujeres tratadas con Vsiqq que entre los varones (p. ej., el 5,3% de mujeres frente al 3,2% de varones en los estudios HAWK y HARRIER).

Los resultados de un análisis retrospectivo de datos de la vida real en pacientes con DMAEn, a los que se evaluó hasta 6 meses después del inicio del tratamiento con Vsiqq, indican que los pacientes con antecedentes médicos de inflamación intraocular u oclusión vascular retiniana en el año anterior al tratamiento con Vsiqq eran más propensos a presentar eventos similares tras la inyección del fármaco en comparación con los pacientes con DMAEn sin tales antecedentes.

Inmunogenia

Tal como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Vsiqq. La inmunogenia de Vsiqq se evaluó en muestras de suero. Los datos de inmunogenia reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados inmunoanalíticos se consideraron positivos para anticuerpos dirigidos contra Vsiqq. La detección de una respuesta inmunitaria depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de los análisis utilizados, de la manipulación de las muestras, del momento de obtención de estas, de los medicamentos concomitantes y de la enfermedad subyacente. Por estas razones, comparar la incidencia de anticuerpos contra Vsiqq con la de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañoso.

Se han detectado anticuerpos antes del tratamiento en sujetos que nunca habían recibido proteínas terapéuticas producidas por métodos biotecnológicos, incluidos anticuerpos monocatenarios.

DMAEn

La incidencia de anticuerpos antibrolucizumábicos antes del tratamiento fue del 35-52%. Después de la administración de Vsiqq durante 88 semanas, se detectaron anticuerpos antibrolucizumábicos secundarios al tratamiento en el 23-25% de los pacientes.

EMD

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La incidencia de anticuerpos antibrolucizumábcos antes del tratamiento fue del 64%. Después de la administración de Vsiqq durante 52 semanas, se detectaron anticuerpos antibrolucizumábcos secundarios al tratamiento en el 12-18% de los pacientes.

En la DMAEn y el EMD, la presencia de anticuerpos antibrolucizumábcos no repercutió en la eficacia clínica. En los pacientes con anticuerpos secundarios al tratamiento se observó un número mayor de eventos de inflamación intraocular. La vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, por lo general en presencia de inflamación intraocular, son eventos adversos mediados por el sistema inmunitario que guardan relación con la exposición a Vsiqq. Esta respuesta de anticuerpos surgida durante el tratamiento puede aparecer tras la primera inyección intravítrea (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto, la información para prescribir y la información sucinta versión 1.6 2021-PSB/GLC-1236-e & 2021- PSB/GLC-1237-s

3.4.2.2 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20211254576 / 20231165825
Fecha : 23/06/2023
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 reseccable 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 NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 $\geq 1\%$ TPS, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Cáncer de cabeza y cuello

- Keytruda, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.
- Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de hodgkin clásico (CLH)

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

Carcinoma urotelial

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

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).

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Cáncer colorrectal

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

Cáncer de mama triple negativo

- Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de cérvix

- Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002452 emitido mediante Acta No. 11 de 2022 numeral 3.4.2.5. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023002452 del 13 de abril de 2023, emitido mediante Acta No. 11 de 2022 numeral 3.4.2.5. SEMNNIMB, con el fin de continuar con el trámite de modificación de la indicación para Pembrolizumab “...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”, para ampliarla a: “...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) localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK”; así como la modificación de reacciones adversas y aprobación del inserto e Información para prescribir (IPC) versión 032021b fecha de revisión 20-junio-2023.

El interesado allega los resultados del análisis de seguimiento a 5 años del estudio KEYNOTE-042 (NCT02220894) con fecha de corte de los datos del 28/04/2021 y los

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

resultados del estudio de extensión con seguimiento a 5 años en la población china del KEYNOTE-042 con fecha de corte de los datos del 12/09/2022, a saber:

- Las estimaciones de Kaplan-Meier de las tasas de SG a 5 años oscilaron entre 16.6% (PD-L1 TPS \geq 1%), 19.4% (PD-L1 TPS \geq 20%) y 21.9% (PD-L1 TPS \geq 50%) con pembrolizumab en comparación con 8.5%, 10.1% y 9.8% con quimioterapia.
- La mediana de supervivencia global (SG) a 5 años (IC del 95%; para pembrolizumab versus quimioterapia) en pacientes con PD-L1 TPS \geq 1% fue de 16.4 meses (14.0 a 19.6) versus 12.1 meses (11.3 a 13.3); la tasa de SG a los 36 meses del 25.3% (22.0 a 28.7) versus 16.7% (13.9 a 19.7); y el HR fue de 0.79 (0.70 a 0.89, $p<0.0001$).
- La mediana de SG a 5 años (IC del 95%; para pembrolizumab versus quimioterapia) en pacientes con PD-L1 TPS = 1-49% fue de 13.4 meses (10.7 a 16.9) versus 12.1 meses (11.0 a 14.0); la tasa de SG a los 36 meses del 19.9% (15.9 a 24.4) versus 15.1% (11.5 a 19.2); y el HR fue de 0.88 (0.75 a 1.04, $p=0.0677$).
- El índice de riesgo (HR, IC del 95%; para pembrolizumab versus quimioterapia) para SG a 5 años fue de 0.68 (0.57 a 0.81) en pacientes con PD-L1 TPS \geq 50 % y de 0.75 (0.64 a 0.87) en pacientes con PD-L1 TPS \geq 20 %.
- El índice de riesgo (HR, IC del 95%; para pembrolizumab versus quimioterapia) para Supervivencia Libre de Progresión (PFS2) a 5 años fue de 0.64 (0.54 a 0.76, $p<0.0001$) en pacientes con PD-L1 TPS \geq 50 %, 0.67 (0.58 a 0.78, $p<0.0001$) en pacientes con PD-L1 TPS \geq 20 %, 0.74 (0.65 a 0.83, $p<0.0001$) en pacientes con PD-L1 TPS \geq 1% y 0.83 (0.70 a 0.97, $p=0.0086$) en pacientes con PD-L1 TPS = 1-49%.
- La mediana de SG a 5 años en el estudio de extensión en China (IC del 95%; para pembrolizumab versus quimioterapia) en pacientes con PD-L1 TPS \geq 50% fue de 24.5 meses (17.4 a 34.3) versus 13.8 meses (10.1 a 18.3); la tasa de SG a los 36 meses fue del 33.3% (22.8 a 44.2) versus 18.4% (10.5 a 28.1); y el HR fue de 0.65 (0.45 a 0.93, $p=0.0080$).
- La mediana de SG a 5 años en el estudio de extensión en China (IC del 95%; para pembrolizumab versus quimioterapia) en pacientes con PD-L1 TPS \geq 20% fue de 21.9 meses (17.4 a 27.0) versus 13.5 meses (10.1 a 17.9); la tasa de SG a los 36 meses fue del 29.7% (21.1 a 38.7) versus 17.5% (10.7 a 25.5); y el HR fue de 0.67 (0.49 a 0.91, $p=0.0045$).
- La mediana de SG a 5 años en el estudio de extensión en China (IC del 95%; para pembrolizumab versus quimioterapia) en pacientes con PD-L1 TPS \geq 1% fue de 20.2 meses (17.4 a 25.3) versus 13.5 meses (10.1 a 17.9); la tasa de SG a los 36 meses fue del 28.1% (20.6 a 36.1) versus 16.1% (10.4 a 23.0); y el HR fue de 0.66 (0.51 a 0.87, $p=0.0015$).
- La mediana de SG a 5 años en el estudio de extensión en China (IC del 95%; para pembrolizumab versus quimioterapia) en pacientes con PD-L1 TPS = 1-49% fue de 18.6 meses (13.5 a 20.7) versus 10.4 meses (8.2 a 18.6); la tasa de SG a los 36 meses fue del 21.4% (11.8 a 32.9) versus 13.1% (5.8 a 23.4); y el HR fue de 0.69 (0.45 a 1.05, $p=0.0392$).

Analizada la información allegada, la Sala considera que la evidencia sugiere con alta certeza que la administración de pembrolizumab en pacientes con NSCLC localmente avanzado o 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 aumenta la sobrevida global en comparación con quienes reciben quimioterapia elegida por el investigador, mientras que el efecto en sobrevida global parece similar entre los dos tratamientos en el grupo de pacientes que expresan PD-L1 entre 1-49%, con un perfil de eventos adversos diferente.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la ampliación de la indicación así:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica:

Solución para infusión

Nuevas Indicaciones:

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

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

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

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

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

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

Carcinoma de células renales (RCC)

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

Cáncer Colorrectal (CRC)

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

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

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

*No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia neoadyuvante y adyuvante a pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano de alto riesgo aumente la supervivencia global o mejore la calidad de vida.

Cáncer de Cérvix

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

Carcinoma Endometrial

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

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

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

Dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 (ver ***Indicaciones***).

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no resecable o metastásico.

Dosis Recomendada

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. A los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin eventos adversos relacionados a axitinib > Grado 2 y con presión arterial bien controlada a $\leq 150/90$ mm Hg se les permitió aumentar la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el aumento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

Para pacientes con RCC tratados 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.

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

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA® como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA® como tratamiento adyuvante.

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 (ver Advertencias y Precauciones)

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

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	(Grados 3 o 4)	
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grados 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 discontinuarse permanentemente.

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

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA[®] en combinación con axitinib:

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

Para pacientes con carcinoma endometrial o RCC tratados 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.

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 RCC se muestran en la Tabla 2.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.
- 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 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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 grave.

Contraindicaciones:

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

Advertencias y Precauciones:

Reacciones adversas inmunomediadas

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

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA® y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Neumonitis inmunomediada

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

Colitis inmunomediada

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

Hepatitis inmunomediada

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

Nefritis inmunomediada

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

Endocrinopatías inmunomediadas

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

Reacciones cutáneas graves

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

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

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de

Acta No. 20 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis e hipoparatiroidismo. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA® o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

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

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

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

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

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA® se administra en combinación con axitinib para RCC

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

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA® se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios 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 están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® (ver *Dosis y Administración*). Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

continuar recibiendo KEYTRUDA® con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Interacciones:

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

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

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

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

Madres Lactantes

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

Nuevas reacciones adversas:

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.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 [ver Advertencias y Precauciones]:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC.

La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron 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 Grados 1 o 2. En pacientes Con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con CHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ 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 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA® en 2 (<0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó 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 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con 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)

	KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con 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)

	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

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

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

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

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con 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%).

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 Platino (Diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
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, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer gástrico

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

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de Cérvix

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

Cáncer Esofágico

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

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

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

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron 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. [Ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones]

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con 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)

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
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

Cáncer de Mama Triple Negativo

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

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

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

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

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nabpaclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

Experiencia 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

Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

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

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

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico, CRC o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

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)

Eventos Adversos*	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorubicina o paclitaxel n=388	
	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

<u>Astenia</u>	<u>24</u>	<u>6</u>	<u>24</u>	<u>3.9</u>
<u>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</u>				
<u>Artralgia</u>	<u>31</u>	<u>1.7</u>	<u>8</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos Renales y Urinarios</u>				
<u>Proteinuria</u>	<u>29</u>	<u>5</u>	<u>2.8</u>	<u>0.3</u>
<u>Infecciones</u>				
<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>26</u>	<u>3.9</u>	<u>10</u>	<u>1.0</u>
<u>Trastornos del Sistema Nervioso</u>				
<u>Cefalea</u>	<u>25</u>	<u>0.5</u>	<u>9</u>	<u>0.3</u>
<u>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</u>				
<u>Disfonia</u>	<u>23</u>	<u>0</u>	<u>0.5</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</u>				
<u>Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar</u>	<u>21</u>	<u>2.7</u>	<u>0.8</u>	<u>0</u>

* 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.

†En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%.

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

previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

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

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

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Sobredosis:

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

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

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.3 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
 Radicado : 20231114523
 Fecha : 02/05/2023
 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 reseccable 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.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

- Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.
- Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ TPS, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Cáncer de cabeza y cuello

- Keytruda, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.
- Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de hodgkin clásico (CLH)

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

Carcinoma urotelial

- 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

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

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

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 carcinoma de células renales avanzado (RCC)

Cáncer colorrectal

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

Cáncer de mama triple negativo

- Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de cérvix

- Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en el Radicado 20231114523 para el producto KEYTRUDA® (pembrolizumab 100 mg/4mL), la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de nueva indicación para “Cáncer gástrico: KEYTRUDA, en combinación con trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que contiene platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER2 positivo no resecable o metastásico localmente avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS)≥1] según lo determinado por una prueba validada”, modificación de reacciones adversas y aprobación de inserto e información para prescribir versión 102022 rev 032023.

El interesado relaciona dos estudios fase 2 exploratorios de terapia combinada de pembrolizumab más trastuzumab en pacientes con cáncer gastroesofágico HER2 positivo, que señalan posibles beneficios sin señales importantes en seguridad.

Como soporte clínico principal presenta estudio Keynote 811 (NCT03615326) de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que comparó la eficacia y seguridad de pembrolizumab más trastuzumab en combinación con quimioterapia estándar versus trastuzumab en combinación con quimioterapia estándar en pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo. A los pacientes se les administró pembrolizumab 200 mg o placebo IV el día 1 de cada 3 ciclos de semanas, trastuzumab dosis de carga 8 mg/kg y dosis de mantenimiento 6 mg/kg IV el día uno de cada ciclo de 3 semanas. La quimioterapia SOC para la cohorte global fue FP (80 mg/m² de cisplatino administrado por vía IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas y 800 mg/m² de 5-fluorouracilo [5-FU] administrado por vía IV los días 1-5 de cada ciclo de 3 semanas) o CAPOX (1000 mg/m² de capecitabina administrada por vía oral dos veces al día [BID] los días 1-14 de cada ciclo de 3 semanas y 130 mg/m² de oxaliplatino administrado por vía IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas). Una cohorte de Japón recibirá quimioterapia SOX consistente en S-1 (tegafur, 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina [CDHP] y oxonato de potasio [Oxo]) administrado por vía oral dos veces al día según el área de superficie corporal (ASC) los días 1-14 de cada ciclo de 3 semanas y oxaliplatino (130 mg/m²) administrado por vía IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Dentro de los principales criterios de inclusión los pacientes debieron ser mayores de 18 años, tener diagnóstico confirmado histológico o citológico de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastro esofágica HER2 positivo no tratado previamente, localmente avanzado, irresecable o metastásico HER2-positivo definido como inmunohistoquímica (IHC) 3+ o IHC 2+ en combinación con hibridación in situ positiva (ISH+) o hibridación fluorescente in situ (FISH), según evaluación por revisión central en tumor primario o metastásico, enfermedad medida según la definición RECIST 1.1 determinada por el investigador del centro, pacientes con estado funcional de 0 ó 1 en la Escala de Funcionamiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en los 3 días anteriores a la primera dosis del tratamiento del ensayo, esperanza de vida superior a 6 meses y función orgánica adecuada. El estudio se diseñó para recibir 692 pacientes en la cohorte global y otros 40 pacientes en una cohorte japonesa que recibe quimioterapia SOX. En total fueron incluidos 698 pacientes en la población por intención por tratar (ITT) 1:1, 350 para el grupo trasztuzumab+pembrolizumab+SOC y 346 en el grupo trasztuzumab+SOC. Para ambos grupos el 85.1% de los pacientes expresaron estatus PDL-1 (CPS>=1), el restante 14.9% fue negativo. La mayoría de los participantes de la población ITT interrumpieron la intervención a igual que en el grupo control (73,4% frente a 82,7%). El tratamiento continuó en más participantes del grupo de pembrolizumab más SOC en comparación con el grupo de SOC (19,7% frente a 12,4%). La enfermedad progresiva y muerte fueron los motivos más frecuentes de interrupción de la intervención del estudio. Los resultados correspondientes al segundo análisis interino, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en la

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

población por ITT en la población trazituzumab+pembrolizumab + SOC fue de 10 meses vs 8.1 meses en el grupo trazituzumab+SOC (HR = 0,72 [IC del 95 %: 0,60, 0,87]; p = 0,0002). La SLP en el subgrupo con PD-L1 CPS <1 la terapia trazituzumab+pembrolizumab+SOC no evidenció un beneficio clínico, la HR fue >1 y el IC del 95 % fue 0,73 - 1,89; mientras que en el subgrupo con PD-L1 CPS ≥ 1 la combinación trazituzumab+pembrolizumab+SOC la SLP fue de 10.8 meses vs 7.2 meses (HR = 0,70 [IC 95 %: 0,58, 0,85], p nominal = 0,0001). Las curvas de Kaplan Meier muestran una separación temprana y sostenida en las variables mencionadas con excepción de los pacientes que expresan PD-L1<1. Otros subgrupos dependientes de edad, ECOG, raza, subtipo histológico, localización primaria del tumor, número de metástasis, fueron consistentes con respuesta de eficacia estadísticamente significativa a favor de la combinación trazituzumab+pembrolizumab+SOC. La mediana de sobrevida global (OS) en el segundo análisis no tiene resultados estadísticamente significativos, aunque con menor cantidad de muertes; la mediana de SG para trazituzumab+pembrolizumab + SOC fue de 20 meses vs 16.9 meses para el grupo trazituzumab + SOC (HR: 0,87 (IC del 95 %: 0,72, 1,06; p=0,0842). En la cohorte global la SG no mostró resultados favorables estadísticamente significativos con respecto al grupo control en los subgrupos de pacientes >65 años, asiáticos, pacientes con estatus PD-L1 <1, localización primaria en la unión gastroesofágica. En pacientes con estatus PD-L1 ≥ 1 no hubo respuesta estadísticamente significativa en pacientes mayores de 65 años y asiáticos. Otras variables como tasa de respuesta objetiva (TOR) evaluadas en el primer corte interino (434 participantes) con una mediana de seguimiento de 9.9 meses en la población ITT y 12 meses en la población total fue de 72.6% terapia pembrolizumab+SOC vs 59.8% terapia SOC (IC 95 % 11,2–33,7; P = 0,00006). El tiempo de respuesta para ambos grupos de tratamiento fue similar, mientras que duración de la respuesta (DOR) fue de 11.2 meses vs 9 meses a favor de pembrolizumab+SOC. La calidad de vida a la semana 24 (3 cuestionarios PRO: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 y EQ-5D-5L), tuvieron tasas de cumplimiento similares, así como una mayor proporción de pacientes con mejoría/estable y mejoría en el grupo trazituzumab+pembrolizumab+SOC. Con respecto a seguridad, los eventos adversos (EA) fueron los esperados para cada uno de los fármacos. El 99.1% de los pacientes en la terapia de intervención presentó 1 o más EA, en la terapia de control fue del 100%. Los más frecuentes en ambos grupos fueron diarrea (52.3% vs 46.2%), náuseas (48% vs 48.3%), anemia (44.9% vs 46%), vómitos (32.3% vs 28.6%), anorexia (31.4% vs 32.1%), incremento de ALT (18% vs 13.9%), incremento de bilirrubinas (14.3% vs 9.8%). Los EA graves relacionados con los fármacos fueron similares en ambos grupos, aunque la neumonía se presentó con más frecuencia en la terapia de prueba con pembrolizumab 5.1% vs 2%, neumonitis 2% vs 0.3%.

Con base en los resultados encontrados, la Sala considera que, si bien los resultados muestran respuestas favorables en sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta global y duración de la respuesta de la terapia combinada trastuzumab + pembrolizumab + SOC en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica que expresan PD-L1 ≥ 1 en comparación con la terapia trastuzumab + SOC, aún no evidencia mejoría de sobrevida global, por lo que requiere:

1. Presentar resultados finales del estudio clínico Keynote 811 (NCT03615326).
2. Explicar si las respuestas favorables incluyen los pacientes mayores de 65 años.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.4.2.4 HEMLIBRA 30 mg/ 1 mL

Expediente : 20152900
Radicado : 20221176226
Fecha : 8/08/2022
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A

Composición: Cada mL contiene emicizumab 30 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:
-Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII -Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII como tratamiento alternativo. Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, para incluir la nueva indicación: *“Hemofilia A leve o moderada (deficiencia congénita del factor VIII) sin inhibidores del factor VIII, en la que está indicada clínicamente la profilaxis”*, para el producto Hemlibra 30 mg/ 1 mL, principio activo Emicizumab.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado allega el Estudio Haven 6 (BO41423) - NCT04158648: Estudio fase III, de un solo brazo, abierto, multicéntrico, que evaluó la seguridad, eficacia, farmacocinética y farmacodinámica de emicizumab en pacientes con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII y cuyo objetivo fue complementar los datos de seguridad y eficacia de los estudios HAVEN 1 y HAVEN 3. Los participantes recibieron cuatro dosis de carga de emicizumab (3 mg/kg s.c. cada semana por 4 semanas) seguido de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg s.c. semanal, 3 mg/kg s.c. cada dos semanas o 6 mg/kg s.c. cada 4 semanas, según la preferencia del paciente. Después de 24 semanas con emicizumab profiláctico, a todos los pacientes con control subóptimo del sangrado se les ofreció la opción de aumentar su dosis de mantenimiento a 3 mg/kg cada semana, con aprobación del monitor médico. Se definió respuesta subóptima como sigue: ≥ 2 hemorragias calificadas dentro de las 24 semanas de encontrarse en tratamiento con emicizumab profiláctico. El criterio de valoración de eficacia principal fue Tasa anualizada de hemorragia (TAH) = (número de sangrados / número de días durante el periodo de eficacia) x 365,25. El periodo de eficacia se definió para cada paciente como el número de días desde la primera dosis de emicizumab hasta la fecha de corte de datos clínicos o el abandono del estudio, lo que ocurriera primero.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El estudio se llevó a cabo entre el 10 de febrero de 2020 y el 16 de abril de 2021, incluyó 72 participantes y 71 participantes recibieron al menos una dosis de emicizumab: 20 participantes (28%) con hemofilia A leve sin inhibidores del FVIII (actividad del FVIII >5%–<40%) y 51 participantes (72%) con hemofilia A moderada sin inhibidores del FVIII (actividad del FVIII ≥1%–≤5%). 59 participantes completaron el mínimo de 24 semanas del estudio: 10 participantes (17%) con enfermedad leve y 49 participantes (83%) con enfermedad moderada.

Los resultados de TAH fueron calculados sobre la base de los 71 participantes que recibieron al menos una dosis de emicizumab. La TAH basada en el modelo de regresión BN para hemorragias tratadas fue 0,8 (IC 95% 0,41 - 1,46), la media de TAH calculada fue 0,7 (IC 95% 0,01 - 5,13), la mediana de TAH calculada fue 0. La proporción de pacientes que presentaron 0 hemorragias tratadas durante el tratamiento profiláctico con emicizumab fue de 80,3% (57 pacientes).

La mediana de TAH en hemofilia A leve antes del estudio versus a la semana 25 (todos los sangrados) fue de 2,2 (IC 95% 0,00 – 8,69) versus 0 (IC 95% 0,00 – 2,34). Y la mediana de TAH en hemofilia A moderada antes del estudio versus a la semana 25 (todos los sangrados) fue de 4,3 (IC 95% 0,00 – 8,69) versus 1,7 (IC 95% 0,00 – 3,90).

En el Análisis por subgrupos, la TAH basada en el modelo para hemorragias tratadas en hemofilia A leve (20 participantes – 28%) fue de 0,3 (IC 95% 0,10 – 0,97) y en hemofilia A moderada (51 participantes – 72%) fue de 0,9 (IC 95% 0,43 – 1,89).

Con respecto al esquema posológico al momento de la inclusión, la TAH basada en el modelo para hemorragias tratadas con el esquema 1,5 mg/kg/c/1sem (24 participantes) fue de 1,0 (IC 95% 0,46 – 2,28), con el esquema 3 mg/kg/c/2sem (39 participantes) fue de 0,5 (IC 95% 0,17 – 1,67) y con el esquema 6 mg/kg/c/4sem (8 participantes) fue de 1,3 (IC 95% 0,23 – 6,84).

Con relación a la seguridad, de los 71 participantes, 49 (69%) presentaron un total de 148 eventos adversos (EA). La mayoría de los EA fueron de grado 1-2 a excepción de una conmoción de grado 3 e hiperglucemia de grado 3 (ambos en un único paciente). No se notificó ninguna muerte.

Los EA más frecuentes fueron cefalea (14,1%, 10 pacientes), artralgia (5 pacientes, 7%), COVID-19 (5 pacientes, 7%), dolor en una extremidad (4 pacientes, 5,6%), eritema en el lugar de inyección (4 pacientes, 5,6%) y reacción en el lugar de inyección (4 pacientes, 5,6%).

Con relación a los EA asociados con el tratamiento, se presentaron en 11 pacientes, y fueron de grado 1 o 2 y en su mayor parte consistentes en reacciones en la zona de inyección (9 pacientes).

La Sala recomienda aprobar la modificación en las indicaciones para el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Indicaciones

Emicizumab (Hemlibra®) está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:

- **Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII**

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII como tratamiento alternativo.
- Hemofilia A moderada (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII ≥ 1% y ≤ 5%) sin inhibidores del factor VIII como tratamiento alternativo.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

3.4.2.5 HEMLIBRA 150 mg/ 1 mL

Expediente : 20135003
Radicado : 20221176212
Fecha : 8/08/2022
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A

Composición: Cada mL contiene 150mg de Emicizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:
-Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII -Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII como tratamiento alternativo. Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, para incluir la nueva indicación: *“Hemofilia A leve o moderada (deficiencia congénita del factor VIII) sin inhibidores del factor VIII, en la que está indicada clínicamente la profilaxis”*, para el producto Hemlibra 150 mg/ 1 mL, principio activo Emicizumab.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado allega el Estudio Haven 6 (BO41423) - NCT04158648: Estudio fase III, de un solo brazo, abierto, multicéntrico, que evaluó la seguridad, eficacia, farmacocinética y farmacodinámica de emicizumab en pacientes con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII y cuyo objetivo fue complementar los datos de seguridad y eficacia de los estudios HAVEN 1 y HAVEN 3. Los participantes recibieron cuatro dosis de carga de emicizumab (3 mg/kg s.c. cada semana por 4 semanas) seguido de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg s.c. semanal, 3 mg/kg s.c. cada dos semanas o 6 mg/kg s.c. cada 4 semanas, según la preferencia del paciente. Después de 24 semanas con emicizumab profiláctico, a todos los pacientes con control subóptimo del sangrado se les ofreció la opción de aumentar su dosis de mantenimiento a 3 mg/kg cada

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

semana, con aprobación del monitor médico. Se definió respuesta subóptima como sigue: ≥ 2 hemorragias calificadas dentro de las 24 semanas de encontrarse en tratamiento con emicizumab profiláctico. El criterio de valoración de eficacia principal fue Tasa anualizada de hemorragia (TAH) = (número de sangrados / número de días durante el periodo de eficacia) x 365,25. El periodo de eficacia se definió para cada paciente como el número de días desde la primera dosis de emicizumab hasta la fecha de corte de datos clínicos o el abandono del estudio, lo que ocurriera primero.

El estudio se llevó a cabo entre el 10 de febrero de 2020 y el 16 de abril de 2021, incluyó 72 participantes y 71 participantes recibieron al menos una dosis de emicizumab: 20 participantes (28%) con hemofilia A leve sin inhibidores del FVIII (actividad del FVIII $>5\%$ – $<40\%$) y 51 participantes (72%) con hemofilia A moderada sin inhibidores del FVIII (actividad del FVIII $\geq 1\%$ – $\leq 5\%$). 59 participantes completaron el mínimo de 24 semanas del estudio: 10 participantes (17%) con enfermedad leve y 49 participantes (83%) con enfermedad moderada.

Los resultados de TAH fueron calculados sobre la base de los 71 participantes que recibieron al menos una dosis de emicizumab. La TAH basada en el modelo de regresión BN para hemorragias tratadas fue 0,8 (IC 95% 0,41 - 1,46), la media de TAH calculada fue 0,7 (IC 95% 0,01 - 5,13), la mediana de TAH calculada fue 0. La proporción de pacientes que presentaron 0 hemorragias tratadas durante el tratamiento profiláctico con emicizumab fue de 80,3% (57 pacientes).

La mediana de TAH en hemofilia A leve antes del estudio versus a la semana 25 (todos los sangrados) fue de 2,2 (IC 95% 0,00 – 8,69) versus 0 (IC 95% 0,00 – 2,34). Y la mediana de TAH en hemofilia A moderada antes del estudio versus a la semana 25 (todos los sangrados) fue de 4,3 (IC 95% 0,00 – 8,69) versus 1,7 (IC 95% 0,00 – 3,90).

En el Análisis por subgrupos, la TAH basada en el modelo para hemorragias tratadas en hemofilia A leve (20 participantes – 28%) fue de 0,3 (IC 95% 0,10 – 0,97) y en hemofilia A moderada (51 participantes – 72%) fue de 0,9 (IC 95% 0,43 – 1,89).

Con respecto al esquema posológico al momento de la inclusión, la TAH basada en el modelo para hemorragias tratadas con el esquema 1,5 mg/kg/c/1sem (24 participantes) fue de 1,0 (IC 95% 0,46 – 2,28), con el esquema 3 mg/kg/c/2sem (39 participantes) fue de 0,5 (IC 95% 0,17 – 1,67) y con el esquema 6 mg/kg/c/4sem (8 participantes) fue de 1,3 (IC 95% 0,23 – 6,84).

Con relación a la seguridad, de los 71 participantes, 49 (69%) presentaron un total de 148 eventos adversos (EA). La mayoría de los EA fueron de grado 1-2 a excepción de una conmoción de grado 3 e hiperglucemia de grado 3 (ambos en un único paciente). No se notificó ninguna muerte.

Los EA más frecuentes fueron cefalea (14,1%, 10 pacientes), artralgia (5 pacientes, 7%), COVID-19 (5 pacientes, 7%), dolor en una extremidad (4 pacientes, 5,6%), eritema en el lugar de inyección (4 pacientes, 5,6%) y reacción en el lugar de inyección (4 pacientes, 5,6%).

Con relación a los EA asociados con el tratamiento, se presentaron en 11 pacientes, y fueron de grado 1 o 2 y en su mayor parte consistentes en reacciones en la zona de inyección (9 pacientes).

La Sala recomienda aprobar la modificación en las indicaciones para el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones

Emicizumab (Hemlibra®) está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:

- **Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII**
- **Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII como tratamiento alternativo.**
- **Hemofilia A moderada (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII ≥ 1% y ≤ 5%) sin inhibidores del factor VIII como tratamiento alternativo.**

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

3.4.2.6 MABTHERA® CONCENTRADO DE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 500 MG / 50 ML

Expediente : 20010363
Radicado : 20221055229
Fecha : 6/04/2022
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A

Composición: Cada 50 mL de solución concentrada para infusión contiene Rituximab 500 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con lnh de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Mabthera en combinación con chop para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes.

Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin indolente de células b, en combinación con quimioterapia a base de cvp. Mabthera en asociación con mtx (metrotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa.

Terapia de mantenimiento con lnh folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (llc) en asociación con quimioterapia. Mabthera® rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (llc) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

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. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221055229 se solicita modificación de indicaciones para rituximab concentrado de solución para infusión 500 mg / 50 ml (Mabthera®); la indicación nueva es *“MabThera I.V. está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con pénfigo vulgar moderado a severo”*.

El interesado allega como soporte clínico principal el estudio NCT00784589 (ML22196, Ritux 3) de fase III, aleatorizado, controlado, multicéntrico que incluyó 90 pacientes con diagnóstico reciente de pénfigo, un poco más del 80% con pénfigo vulgar, en el que se comparó la administración de rituximab más prednisona (RP) con prednisona sola (P). Los resultados primarios y secundarios mostraron beneficios significativos del tratamiento combinado en términos de remisión completa sin corticosteroides, menor número de recaídas, menor dosis acumulada de prednisona, y mejor calidad de vida.

Entre los resultados importantes se destacan: Remisión completa sin prednisona (24 meses), RP 89.5% vs P 27.8% ($p \leq 0.0001$), Recaídas (24 meses) RP 23.7% vs P 50%, dosis acumulada de Prednisona (24 meses) RP 7356.4 mg vs P 21845.3 mg, las evaluaciones de calidad de vida, (índice de calidad de vida dermatológica (DLQI), Sindex Score-France) fueron mejores en RP comparado con P. Se presentaron 28 eventos adversos grado 3 en 11 pacientes que recibieron RP vs 53 en 19 pacientes que recibieron P; se presentaron 7 eventos adversos grado 4 en 2 pacientes que recibieron RP vs 4 en 3 pacientes en los que recibieron P; no hubo eventos de Grado 5, y los eventos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de Rituximab y de los corticoides.

Adicionalmente, refiere el estudio clínico NCT02383589 (WA29330, Pemphix) de fase 3, con asignación aleatoria, doble ciego, doble simulación, con comparador activo que incluyó 124 pacientes con pénfigo vulgar moderado a severo con enfermedad activa en tratamiento con corticoides orales, 67 fueron asignados para recibir rituximab (1.000 mg días 1, 15 168 y 182, y 68 a recibir micofenolato de mofetilo (dosis de inicio 500 mg/12 horas, titulado hasta 1g/12h en la segunda semana, se continuó hasta la semana 52). A la semana 52 presentaron remisión completa según el puntaje de actividad de la enfermedad PDAI 25/67 (40%) de quienes recibieron rituximab y 6/68 (10%) entre quienes recibieron micofenolato ($P < 0.001$), el consumo acumulado de corticoides fue de 3545 mg vs 5140 mg, presentaron brotes 6 vs 44, el cambio medio en el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) fue de -8.87 vs -6.0 puntos, presentaron eventos adversos serios 15/67 (22%) vs 10/68 (15%) y eventos adversos que requirieron discontinuar tratamiento 6 (9%) vs 6 (9%) respectivamente.

Además, refiere 11 publicaciones de series de casos de pacientes con PV resistentes a corticoides, en los que se administró rituximab adicional a corticoides y 3 revisiones las que reportan publicaciones referidas a pacientes con pénfigo vulgar y/o foliáceo, en general son series de casos, algunas prospectivas, en algunos se hacen comparaciones de dosis de rituximab.

La sala considera que la evidencia disponible es suficiente para recomendar la aprobación de la ampliación de indicaciones para rituximab para incluir la siguiente:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Rituximab (MabThera®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con pénfigo vulgar moderado a severo, coadyuvante al tratamiento con corticoides.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.7 OPDIVO® 100 MG/10 ML

Expediente : 20091924
Radicado : 20211200685 / 20221247106
Fecha : 25/11/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada vial (10 ml) contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente
OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK

Carcinoma avanzado de Células Renales
OPDIVO® (nivolumab), en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007648 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 numeral 3.4.2.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2022, numeral 3.4.2.2., 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 así:

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (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 Nivolumab (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.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Nivolumab (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 de células renales (RCC):

- Nivolumab (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.
- Nivolumab (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.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como 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.

Adenocarcinoma gástrico:

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de OPDIVO como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de OPDIVO como Monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico		
Carcinoma de células renales avanzado		
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello		
Tratamiento adyuvante del melanoma	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año
Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Las dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con OPDIVO para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Melanoma irreseccable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología
Carcinoma de células renales avanzado	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas	Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
	480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Carcinoma de células escamosas de esófago	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Mesotelioma pleural maligno	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de OPDIVO. En general, se debe suspender OPDIVO en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las modificaciones de dosis de OPDIVO o de OPDIVO en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como OPDIVO por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤3 veces el ULN	Suspender ^a
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤10 veces el ULN.	Suspender ^a

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
	AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^c	Grado 3 o 4	Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis	
OPDIVO en combinación con ipilimumab	Colitis	Grado 2	Suspender ^a	
		Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente	
	Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC	AST/ALT aumenta a >3 y ≤ 5 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a ≥ 1.5 y ≤ 3 veces el ULN		Suspender ^a
		AST o ALT >5 veces el ULN o Bilirrubina total >3 veces el ULN		Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC	El nivel basal de AST/ALT >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y ≤ 10 veces el ULN		Suspender ^a
		AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN		Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteínicas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Para pacientes con peso corporal ≥ 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
- Para pacientes con peso corporal < 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.
- El producto no contiene conservantes.
- Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:
 - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
 - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- No congelar.

Administración

- Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).
- Administrar OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:
 - Con ipilimumab: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
 - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
 - Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.
- Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.

Contraindicaciones:

OPDIVO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Advertencias y Precauciones:

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

OPDIVO es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune,

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración (2.1)*]. En general, si OPDIVO requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

OPDIVO como monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.8% de los pacientes.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por neumonitis, 14 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con OPDIVO en combinación con ipilimumab solamente.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hepatitis, 11 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Cabozantinib

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con OPDIVO solo.

Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración (2.2)*].

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir OPDIVO (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Insuficiencia Suprarrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración (2.1)*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

OPDIVO con Cabozantinib

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [*véase Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en <0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipofisitis, 2 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Trastornos de la Tiroides

OPDIVO puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [*véase Dosis/Posología y Administración*].

Tiroiditis

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por tiroiditis, 1 reinició OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipertiroidismo, 4

reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipotiroidismo, 3 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO dependiendo de la gravedad [*véase Posología/Dosis y Administración (2.1)*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por diabetes, ambos reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal

OPDIVO puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDIVO como monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

OPDIVO puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

OPDIVO como Monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. 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 de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

Toxicidad Embrifetal

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

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega OPDIVO a un análogo de talidomida y dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido OPDIVO, a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

Interacciones:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y OPDIVO 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300); OPDIVO 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y OPDIVO 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos (14.1)*]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de OPDIVO y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de OPDIVO con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO interrumpieron la dosis debido a una reacción

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^a	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	6	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^b	11	0	2.0	0
Generales				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

^b Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones relacionadas con la infusión

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2.4	12	1.0
Hiponatremia	25	5	18	1.1
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2.4	13	1.1
Aumento de ALT	16	1.6	5	0
Hiperpotasemia	15	2.0	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wildtype*), no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos (14.1)*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de OPDIVO y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de OPDIVO con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gammaglutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema ^a	12	1.5	4.9	0
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2.9	25	2.4
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	28	1.5	12	0
Prurito	23	0.5	12	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Eritema	10	0	2.9	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

^b Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de ALT	25	3.0	19	0.5
Aumento de AST	24	3.6	19	0.5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2.6	14	1.6
Aumento de bilirrubina	13	3.1	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CHECKMATE-067

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos (14.1)*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO e ipilimumab; n=313), o
- OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO; n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de OPDIVO e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de OPDIVO. En la rama de OPDIVO e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a OPDIVO durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de OPDIVO, el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% durante >1 año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab que en la rama de OPDIVO.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de OPDIVO e ipilimumab y en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de OPDIVO e ipilimumab y de OPDIVO en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético,

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales						
Fatiga ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6
Gastrointestinales						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3.8	30	0.6	31	1.9
Vómitos	31	3.8	20	1.0	17	1.6
Piel y el tejido subcutáneo						
Erupción ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitiligo	9	0	10	0.3	5	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1.0	16	0.3
Metabolismo y Nutrición						
Disminución del apetito	29	1.9	22	0	24	1.3
Respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos/tos productiva	27	0.3	28	0.6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2.9	18	1.3	17	0.6
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^d	23	0	22	0.3	17	0
Endocrinos						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0	7	0	7	0.3
Vasculares						
Hipertensión ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^d Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab u OPDIVO como monoterapia fueron:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitiligo

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)
Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3.0	29	2.7
Hiper glucemia	53	5.3	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3.7	29	1.7
Hiponatremia	45	10	22	3.3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2.0	23	2.0
Hipocalcemia	31	1.1	15	0.7	20	0.7
Aumento de amilasa	27	10	19	2.7	15	1.6
Aumento de creatinina	26	2.7	19	0.7	17	1.3
Hematología						
Anemia	52	2.7	41	2.6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4.9	29	4.0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma

La seguridad de OPDIVO como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con OPDIVO debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Reacción adversa	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	57	0.9	55	2.4
Gastrointestinales				
Diarrea	37	2.4	55	11
Náuseas	23	0.2	28	0
Dolor abdominal ^b	21	0.2	23	0.9
Estreñimiento	10	0	9	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^c	35	1.1	47	5.3
Prurito	28	0	37	1.1
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	32	0.4	27	0.4
Artralgia	19	0.4	13	0.4
Sistema nervioso				
Cefalea	23	0.4	31	2.0
Mareos ^e	11	0	8	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	22	0	15	0.2
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0.4	10	0.2
Endocrinos				
Hipotiroidismo ^g	12	0.2	7.5	0.4

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

^e Incluye mareo postural y vértigo.

^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Ipilimumab 10 mg/kg	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	27	0.4	12	0.9
Anemia	26	0	34	0.5
Leucopenia	14	0	2.7	0.2
Neutropenia	13	0	6	0.5
Química				
Aumento de lipasa	25	7	23	9
Aumento de ALT	25	1.8	40	12
Aumento de AST	24	1.3	33	9
Aumento de amilasa	17	3.3	13	3.1
Hiponatremia	16	1.1	22	3.2
Hiperpotasemia	12	0.2	9	0.5
Aumento de creatinina	12	0	13	0
Hipocalcemia	10	0.7	16	0.5

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE 227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥ 65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. OPDIVO e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 13 y 14 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 13: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	44	6	42	4.4
Pirexia	18	0.5	11	0.4
Edema ^b	14	0.2	12	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^c	34	4.7	10	0.4
Prurito ^d	21	0.5	3.3	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	31	2.3	26	1.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	27	1.9	16	0.7
Artralgia	13	0.9	2.5	0.2
Gastrointestinales				
Diarrea/colitis ^f	26	3.6	16	0.9
Náuseas	21	1.0	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1.0	18	2.3
Dolor abdominal ^g	10	0.2	9	0.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Disnea ^h	26	4.3	16	2.1
Tos ⁱ	23	0.2	13	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^j	21	9	10	1.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	16	0.5	1.2	0
Hipertiroidismo ^l	10	0	0.5	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^m	13	7	8	4.0

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 13: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.5	6	0

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.
- ^c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótrico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.
- ^d Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- ^f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- ^g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tos y tos productiva.
- ^j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- ^k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- ^l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- ^m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia

Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 14: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde el Nivel Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3.8	20	0.2
Aumento de amilasa	28	9	18	1.9
Hipocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hiperpotasemia	27	3.4	22	0.4
Aumento de creatinina	22	0.9	17	0.2

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase Estudios Clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Acta No. 20 de 2024 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	49	5	40	4.9
Pirexia	14	0.6	10	0.6
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	39	4.5	27	2.0
Gastrointestinales				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea ^c	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal ^d	12	0.6	11	0.9
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^e	30	4.7	10	0.3
Prurito ^f	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	19	0.6	15	0.9
Disnea ^h	18	4.7	14	3.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ⁱ	19	0.3	3.4	0
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.6	7	0

Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Mareos ^j	11	0.6	6	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTC/AE v4.

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteítis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.
- ^c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.
- ^d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.
- ^e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragia, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- ^f Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.
- ^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.
- ^j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
Química				
Hiperglucemia	45	7	42	2.6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4.3	24	1.2
Aumento de lipasa	31	12	10	2.2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1.2	26	0.3
Aumento de amilasa	30	7	19	1.3
Aumento de AST	30	3.5	22	0.3
Hipomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hipocalcemia	26	1.4	22	1.8
Aumento de creatinina	26	1.2	23	0.6
Hiperpotasemia	22	1.7	21	2.1

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase Estudios Clínicos]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE 057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con OPDIVO fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de OPDIVO, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Reacción adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	31	0.7	24	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	10	0.2	2.0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 18: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiponatremia	35	7	34	4.9
Aumento de AST	27	1.9	13	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0.7	18	0.8
Aumento de ALT	22	1.7	17	0.5
Aumento de creatinina	18	0	13	0.5
Aumento de TSH ^b	14	N/A	6	N/A

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por una máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto OPDIVO como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 19 y 20 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 19: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	43	4.3	45	6
Pirexia ^b	18	1.3	4.6	0.7
Edema ^c	17	0	8	0
Musculosqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1.0	1.1	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción dérmica ^e	34	2.7	11	0.4
Prurito ^f	21	1.0	1.4	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^g	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal ^h	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disnea ⁱ	27	2.3	16	3.2
Tos ^j	23	0.7	9	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	15	0	1.4	0
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^l	12	0.3	7	0
Neumonía ^m	10	4.0	4.2	2.1

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótrico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.
- ^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.
- ^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.
- ^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ⁱ Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- ^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.
- ^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
- ^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 20: Valores de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	53	3.7	34	1.1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0.4
Aumento de lipasa	34	13	9	0.8
Hiponatremia	32	8	21	2.9
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	0
Hiperpotasemia	30	4.1	16	0.7
Hipocalcemia	28	0	16	0
Aumento de amilasa	26	5	13	0.9
Aumento de creatinina	20	0.3	20	0.4
Hematología				
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales CHECKMATE-214

La seguridad de OPDIVO con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 21 y 22 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en $>15\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 21: Reacciones Adversas en $>15\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	65	99	76
Generales				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0.7	17	0.6
Edema ^b	16	0.5	17	0.6
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	39	3.7	25	1.1
Prurito/prurito generalizado	33	0.5	11	0
Gastrointestinales				
Diarrea	38	4.6	58	6
Náuseas	30	2.0	43	1.5
Vómitos	20	0.9	28	2.1
Dolor abdominal	19	1.6	24	1.9
Estreñimiento	17	0.4	18	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4.0	40	2.6
Artralgia	23	1.3	16	0
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0.2	25	0.4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2.4	21	2.1
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	21	1.8	29	0.9
Sistema Nervioso				
Cefalea	19	0.9	23	0.9
Endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0.4	27	0.2

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 22: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 que Empeoraron desde el Valor Basal^a en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

Anormalidad de Laboratorio	Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2.1	46	1.7
Aumento de ALT	41	7	44	2.7
Aumento de AST	40	4.8	60	2.1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2.0	32	1.0
Hiperpotasemia	29	2.4	28	2.9
Hipocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hipomagnesemia	16	0.4	26	1.6
Hematología				
Anemia	43	3.0	64	9
Lymphopenia	36	5	63	14

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH \leq ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento $>$ ULN en el grupo de OPDIVO más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de OPDIVO con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de OPDIVO y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes (\geq 2%) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia.

Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de OPDIVO o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con OPDIVO solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de OPDIVO o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con OPDIVO solamente, 46%

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 23: Reacciones adversas en $>15\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Reacción adversa	OPDIVO y cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea	64	7	47	4.4
Náusea	27	0.6	31	0.3
Dolor abdominal ^a	22	1.9	15	0.3
Vómito	17	1.9	21	0.3
Dispepsia ^b	15	0	22	0.3
Generales				
Fatiga ^c	51	8	50	8
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad ^d	44	11	26	5
Piel y tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	40	8	41	8
Estomatitis ^e	37	3.4	46	4.4
Erupción cutánea ^f	36	3.1	14	0
Prurito	19	0.3	4.4	0
Vasculares				
Hipertensión ^g	36	13	39	14
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^h	34	0.3	30	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ⁱ	33	3.8	29	3.1
Artralgia	18	0.3	9	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.9	20	1.3
Sistema nervioso				
Disgeusia	24	0	22	0
Cefalea	16	0	12	0.6
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	20	0.3	17	0
Disfonía	17	0.3	3.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^k	20	0.3	8	0.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamil transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anormalidades en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- ^c Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.
- ^f Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- ^g Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.
- ^h Incluye hipotiroidismo primario.
- ⁱ Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.
- ^j Incluye tos productiva.
- ^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 24: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de ALT	79	9.8	39	3.5
Aumento de AST	77	7.9	57	2.6
Hipofosfatemia	69	28	48	10
Hipocalcemia	54	1.9	24	0.6
Hipomagnesemia	47	1.3	25	0.3
Hiper glucemia	44	3.5	44	1.7
Hiponatremia	43	11	36	1.2
Aumento de lipasa	41	14	38	1.3
Aumento de amilasa	41	10	28	6
Aumento de fosfatasa alcalina	41	2.8	37	1.6
Aumento de creatinina	39	1.3	42	0.6
Hiperpotasemia	35	4.7	27	1
Hipoglucemia	26	0.8	14	0.4
Hematología				
Linfopenia	42	6.6	45	10
Trombocitopenia	41	0.3	70	9.7
Anemia	37	2.5	61	4.8
Leucopenia	37	0.3	66	5.1
Neutropenia	35	3.2	67	12

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente CHECKMATE-025

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO. El 44% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH <ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH >ULN en el grupo OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 25 y 26 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 25: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO CHECKMATE-025

Reacción adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	98	56	96	62
Generales				
Fatiga ^a	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	34	0	38	0.5
Disnea/disnea de esfuerzo	27	3.0	31	2.0
Infección respiratoria superior ^b	18	0	11	0
Gastrointestinales				
Náuseas	28	0.5	29	1
Diarrea ^c	25	2.2	32	1.8
Estreñimiento	23	0.5	18	0.5
Vómitos	16	0.5	16	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^d	28	1.5	36	1.0
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	20	1.0	14	0.5
Dolor de espalda	21	3.4	16	2.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

^d Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

Tabla 26: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal* en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-025

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
	(%)	(%)	(%)	(%)
Hematología				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Química				
Aumento de creatinina	42	2.0	45	1.6
Aumento de AST	33	2.8	39	1.6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.3	32	0.8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4.0	20	2.1
Hipocalcemia	23	0.9	26	1.3
Aumento de ALT	22	3.2	31	0.8
Hipercalemia	19	3.2	6	0.3
Lípidos				
Aumento de triglicéridos	32	1.5	67	11
Aumento de colesterol	21	0.3	55	1.4

* La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 27: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Reacción Adversa ^a	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^b	44	0.8
Neumonía/bronconeumonía ^c	13	3.8
Congestión nasal	11	0
Generales		
Fatiga ^d	39	1.9
Pirexia	29	<1
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	36	0
Disnea/disnea de esfuerzo	15	1.5
Gastrointestinales		
Diarrea ^e	33	1.5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1
Dolor abdominal ^f	16	<1
Estreñimiento	14	0.4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético ^g	26	1.1
Artralgia	16	<1
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción ^h	24	1.5
Prurito	20	0
Sistema Nervioso		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica ⁱ	12	<1
Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos		
Reacción relacionada con la infusión	14	<1
Endocrinos		
Hipotiroidismo/tiroiditis	12	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

^c Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

^d Incluye astenia.

^e Incluye colitis.

^f Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.

^h Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.

ⁱ Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente OPDIVO debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron OPDIVO (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron OPDIVO. Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT Alogénico tras OPDIVO:

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con OPDIVO, 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 28 sintetiza las anormalidades de laboratorio en pacientes con cHL. Las anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anormalidades de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anormalidades electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 28: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO ^a (n=266)	
	Todos los Grados (n) ^b	Grados 3-4 (n) ^b
Hematología		
Leucopenia	38	4.5
Neutropenia	37	5
Trombocitopenia	37	3.0
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2.6
Química^c		
Aumento de AST	33	2.6
Aumento de ALT	31	3.4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1.5
Hiponatremia	20	1.1
Hipopotasemia	16	1.9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1.5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1.5
Aumento de bilirrubina	11	1.5

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m², seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían ≥65 años de edad, y el 37% del grupo comparador tenían ≥65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anomalías de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en >10% de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anomalías de laboratorio más comunes ocurridas en ≥10% de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Carcinoma Urotelial

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-275, un ensayo de rama única en el cual 270 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia con contenido de platino o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con una quimioterapia que contenía platino [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o

Acta No. 20 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento fue de 3.3 meses (rango: 0 a 13.4+). El 46% de los pacientes interrumpieron la dosis por una reacción adversa.

Catorce pacientes (5.2%) murieron por causas distintas de progresión de la enfermedad. Esto incluye a 4 pacientes (1.5%) que murieron por neumonitis o insuficiencia cardiovascular que se atribuyó al tratamiento con OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 17% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron infección del tracto urinario, septicemia, diarrea, obstrucción del intestino delgado y deterioro del estado físico general. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas y disminución del apetito.

Las Tablas 29 y 30 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-275.

Tabla 29: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-275

Reacción Adversa	OPDIVO (n=270)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	51
Generales		
Astenia/fatiga/malestar	46	7
Pirexia/ fiebre asociada con el tumor	17	0.4
Edema/edema periférico/inflamación periférica	13	0.4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético ^a	30	2.6
Artralgia	10	0.7
Metabolismo y Nutrición		
Disminución del apetito	22	2.2
Gastrointestinales		
Náuseas	22	0.7
Diarrea	17	2.6
Estreñimiento	16	0.4
Dolor abdominal ^b	13	1.5
Vómitos	12	1.9
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos tos productiva	18	0
Disnea/disnea por esfuerzo	14	3.3
Infecciones		
Tracto urinario Infección/eschericia/infección fúngica del tracto urinario	17	7
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción cutánea ^c	16	1.5
Prurito	12	0
Endocrinos		
Trastornos tiroideos ^d	15	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

^a Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y superior.

^c Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa y erupción cutánea descrita como generalizada, macular, máculo-papular o prurítica.

^d Incluye tiroiditis autoinmune, disminución de TSH en sangre, aumento de TSH en sangre, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, disminución de tiroxina, aumento de tiroxina libre, aumento de tiroxina, aumento de triiodotironina libre, aumento de tri-iodotironina.

Tabla 30: Empeoramiento de Anormalidades de Laboratorio desde la Condición Basal Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-275

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO ^a	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química		
Hiperglucemia	42	2.4
Hiponatremia	41	11
Aumento de creatinina	39	2.0
Aumento de fosfatasa alcalina	33	5.5
Hipocalcemia	26	0.8
Aumento de AST	24	3.5
Aumento de lipasa	20	7
Hiperpotasemia	19	1.2
Aumento de ALT	18	1.2
Aumento de amilasa	18	4.4
Hipomagnesemia	16	0
Hematología		
Linfopenia	42	9
Anemia	40	7
Trombocitopenia	15	2.4
Leucopenia	11	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: rango: 84 a 256 pacientes

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase *Estudios Clínicos*]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 31 y 32 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 31: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes – CHECKMATE-142

Reacción Adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	54	5	49	6
Pirexia	24	0	36	0
Edema ^b	12	0	7	0
Gastrointestinales				
Diarrea	43	2.7	45	3.4
Dolor abdominal ^c	34	2.7	30	5
Náuseas	34	1.4	26	0.8
Vómitos	28	4.1	20	1.7
Constipación	20	0	15	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	1.4	36	3.4
Artralgia	19	0	14	0.8
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	26	0	19	0.8
Disnea	8	1	13	1.7
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^e	23	1.4	25	4.2
Prurito	19	0	28	1.7
Piel seca	7	0	11	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	20	0	9	0
Endocrinos				
Hiperglucemia	19	2.7	6	1
Hipotiroidismo	5	0	14	0.8
Hipertiroidismo	4	0	12	0
Sistema Nervioso				
Cefalea	16	0	17	1.7
Mareos	14	0	11	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	14	1.4	20	1.7
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	9	0	13	0.8
Investigaciones				
Descenso de peso	8	0	10	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 32: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-142

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	50	7	42	9
Linfopenia	36	7	25	6
Neutropenia	20	4.3	18	0
Trombocitopenia	16	1.4	26	0.9
Química				
Aumento de fosfatasa alcalina	37	2.8	28	5
Aumento de lipasa	33	19	39	12
Aumento de ALT	32	2.8	33	12
Aumento de AST	31	1.4	40	12
Hiponatremia	27	4.3	26	5
Hipocalcemia	19	0	16	0
Hipomagnesemia	17	0	18	0
Aumento de amilasa	16	4.8	36	3.4
Aumento de bilirrubina	14	4.2	21	5
Hipopotasemia	14	0	15	1.8
Aumento de creatinina	12	0	25	3.6
Hiperpotasemia	11	0	23	0.9

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT $\leq 5 \times$ ULN y un nivel de bilirrubina total < 3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con OPDIVO dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. OPDIVO e ipilimumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de OPDIVO 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de OPDIVO e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de OPDIVO e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 33 y 34 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea	53	8	26	0.6
Prurito	53	4	27	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético	41	2	36	1.9
Artralgia	10	0	8	0.6
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	39	4	27	1.3
Dolor abdominal	22	6	34	3.9
Náuseas	20	0	16	0
Ascitis	14	6	9	2.6
Constipación	14	0	16	0
Boca seca	12	0	9	0
Dispepsia	12	2	8	0
Vómitos	12	2	14	0
Estomatitis	10	0	7	0
Distensión abdominal	8	0	11	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	37	0	23	0
Disnea	14	0	13	1.9
Neumonitis	10	2	1.3	0.6
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición				
Disminución del apetito	35	2	22	1.3
Trastornos Generales				
Fatiga	27	2	38	3.2
Pirexia	27	0	18	0.6
Malestar	18	2	6.5	0
Edema	16	2	12	0
Enfermedad tipo influenza	14	0	9	0
Escalofríos	10	0	3.9	0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	22	0	11	0.6
Mareos	20	0	9	0
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	20	0	4.5	0
Insuficiencia adrenal	18	4	0.6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	20	0	7	0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	18	0	10	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático				
Anemia	10	4	19	2.6
Infecciones				
Influenza	10	2	1.9	0

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infección del tracto respiratorio superior	6	0	12	0
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	10	0	0.6	0

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

Tabla 34: Anormalidades de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO como Monoterapia en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab (n=47)		OPDIVO*	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	53	13	59	15
Anemia	43	4.3	49	4.6
Neutropenia	43	9	19	1.3
Leucopenia	40	2.1	26	3.3
Trombocitopenia	34	4.3	36	7
Química				
Aumento de AST	66	40	58	18
Aumento de ALT	66	21	48	11
Aumento de bilirrubina	55	11	36	7
Aumento de lipasa	51	26	37	14
Hiponatremia	49	32	40	11
Hipocalcemia	47	0	28	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3	44	7
Aumento de amilasa	38	15	31	6
Hipopotasemia	26	2.1	12	0.7
Hiperpotasemia	23	4.3	20	2.6
Aumento de creatinina	21	0	17	1.3
Hipomagnesemia	11	0	13	0

* El denominador usado para calcular la tasa varió de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Una reacción adversa seria reportada en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió OPDIVO.

OPDIVO fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 35 y 36 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 35: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - CHECKMATE-577

Reacción Adversa	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacciones Adversas	96	34	93	32
Gastrointestinales				
Diarrea	29	0.9	29	0.8
Náuseas	23	0.8	21	0
Dolor abdominal ^a	17	0.8	20	1.5
Vómitos	15	0.6	16	1.2
Disfagia	13	0.8	17	3.5
Dispepsia ^b	12	0.2	16	0.4
Constipación	11	0	12	0
Generales				
Fatiga ^c	34	1.3	29	1.5
Respiratorias, Torácicas y Mediasfinicas				
Tos ^d	20	0.2	21	0.4
Disnea ^e	12	0.8	12	0.4
Dérmicas y del Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea ^f	21	0.9	10	0.4
Prurito	13	0.4	6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	13	0.4	9	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^g	21	0.6	20	0.8
Artralgia	10	0.2	8	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	15	0.9	10	0.8
Endocrinas				
Hipotiroidismo	11	0	1.5	0

^a Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^b Incluye reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye tos productiva.

^e Incluye disnea de esfuerzo.

^f Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Tabla 36: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a Ocurridas en ≥10% de los Pacientes - CHECKMATE-577

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de AST	27	2.1	22	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	25	0.8	18	0.8
Aumento de albúmina	21	0.2	18	0
Aumento de ALT	20	1.9	16	1.2
Aumento de amilasa	20	3.9	13	1.3
Hiponatremia	19	1.7	12	1.2
Hiperpotasemia	17	0.8	15	1.6
Hipopotasemia	12	1	11	1.2
Aumento de transaminasas ^b	11	1.5	6	1.2
Hematología				
Linfopenia	44	17	35	12
Anemia	27	0.8	21	0.4
Neutropenia	24	1.5	23	0.4

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

^b Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irsecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- OPDIVO 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

OPDIVO y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. OPDIVO y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 37 y 38 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 1: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

Reacción adversa	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales						
Náuseas	65	4.2	22	0.6	56	2.6
Constipación	44	1.0	20	0.3	43	1.0
Estomatitis ^a	44	9	11	0.6	35	3.0
Diarrea	29	2.9	22	1.9	20	2.0
Vómitos	23	2.3	15	1.6	19	3.0
Disfagia	14	7	12	5	12	4.9
Dolor abdominal ^b	13	1.9	10	0.9	11	0.7
Metabolismo y nutrición						
Disminución del apetito	51	7	17	4.0	50	6
Generales						
Fatiga ^c	47	3.5	28	2.5	41	4.9
Pirexia ^d	19	0.3	23	0.9	12	0.3
Edema ^e	16	0	7	0	13	0
Sistema nervioso						
Neuropatía periférica ^f	18	1.3	2.8	0	13	1.0
Psiquiátricas						
Insomnio	16	0	8	0	10	0.3
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^g	16	0.6	31	3.1	7	0
Prurito	11	0	17	0.9	3.6	0
Alopecia	10	0			11	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas						
Tos ^h	16	0.3	13	0.3	13	0.3
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ⁱ	13	5	14	8	10	2.6
Endocrinas						
Hipotiroidismo	7	0	14	0	0.3	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0.6	12	1.9	11	1.0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^j	11	0.3	14	0.6	8	0.3

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología						
Anemia	81	21	52	7	66	14
Linfopenia	67	23	50	13	44	8
Neutropenia	61	18	13	1.3	48	13
Leucopenia	53	11			39	5
Trombocitopenia	43	3.3	12	1.0	29	2.8
Química						
Hiponatremia	52	15	45	11	40	8
Hipocalcemia	43	3.0	32	0	23	0.7
Aumento de creatinina	41	2.3	15	0.7	31	0.7
Hipomagnesemia	35	1.7	15	0	25	1.8
Hiperglucemia	34	0	43	4.3	36	0.8
Hiperpotasemia	33	2.3	23	1.6	24	0.7
Hipopotasemia	29	9	19	5	17	6
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1.3	31	3.3	15	0
Aumento de AST	23	3.3	39	6	11	1.4
Aumento de ALT	23	2.3	33	6	8	0.7
Hipoglucemia	18	0.4	15	1.2	7	0
Hipercalcemia	11	2.6	15	2.0	8	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- OPDIVO 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia. Se discontinuó OPDIVO y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 39: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia - CHECKMATE-649

Reacción adversa	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=752)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	99	69	98	59
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^a	53	7	46	4.8
Cefalea	11	0.8	6	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	48	3.2	44	3.7
Diarrea	39	5	34	3.7
Vómitos	31	4.2	29	4.2
Dolor abdominal ^b	27	2.8	24	2.6
Constipación	25	0.6	21	0.4
Estomatitis ^c	17	1.8	13	0.8
Generales				
Fatiga ^d	44	7	40	5
Pirexia ^e	19	1.0	11	0.4
Edema ^f	12	0.5	8	0.1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	29	3.6	26	2.5
Hipoalbuminemia ^g	14	0.3	9	0.3
Investigaciones				
Disminución del peso	17	1.3	15	0.7
Aumento de lipasa	14	7	8	3.7
Aumento de amilasa	12	3.1	5	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^h	20	1.3	14	2.0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ⁱ	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	13	1.5	12	0.8
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	13	0.1	9	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^k	10	0.1	7	0.1

La toxicidad se calificó según NCI CTC/AE v4.

^a Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

^d Incluye astenia.

^e Incluye fiebre asociada a tumor.

^f Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^g Incluye disminución de albúmina en sangre.

^h Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

ⁱ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-649

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Neutropenia	73	29	62	23
Leucopenia	69	12	59	9
Trombocitopenia	68	7	63	4.4
Anemia	59	14	60	10
Linfopenia	59	12	49	9
Química				
Aumento de AST	52	4.6	47	1.9
Hipocalcemia	42	1.6	37	1.0
Hiper glucemia	41	3.9	38	2.7
Aumento de ALT	37	3.4	30	1.9
Hiponatremia	34	6	24	5
Hipopotasemia	27	7	24	4.8
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	2.0
Aumento de creatinina	15	1.0	9	0.5
Hiperpotasemia	14	1.4	11	0.7
Hipoglucemia	12	0.7	9	0.2
Hipernatremia	11	0.5	7.1	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra OPDIVO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 26% (132/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de OPDIVO. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con OPDIVO luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica*], 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 [véase *Datos*]. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de OPDIVO probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de OPDIVO en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en Período de Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar OPDIVO [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Anticoncepción

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.

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 CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% 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.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE- 141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 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.

De los 550 pacientes randomizados a OPDIVO 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de OPDIVO en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

Acta No. 20 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

De los 576 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la supervivencia global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase Estudios Clínicos].

De los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la supervivencia global, de los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la supervivencia global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la supervivencia global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el 9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

De los 1581 pacientes aleatorizados a OPDIVO 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab.

Sobredosis:

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

3.4.2.8 ADCETRIS®

Expediente : 20058697
Radicado : 20221279899
Fecha : 30/12/2022
Interesado : BAXAL TA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada vial contiene 50 mg Brentuximab Vedotin

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).
- Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.
- Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado.
- Adcetris® está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con Linfoma Periférico de Células T (LPCT) CD30+ previamente no tratado

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión CCDS 10.0, allegado mediante radicado 20221279899
- IPP Versión CCDS 10.0, allegado mediante radicado 20221279899

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en el Radicado 20221279899 para el producto Adcetris® (Brentuximab Vedotin, vial por 50 mg), la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de modificación de indicaciones, inserto e información para prescribir CCDS 10.0. La solicitud específicamente se refiere a la modificación de la indicación: *“Adcetris® está indicado en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV avanzado previamente no tratado”* por *“Adcetris® está indicado en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin CD30+ previamente no tratado”*.

Como soporte presenta el mismo estudio ECHELON-1 (NCT 01712490) con mayor tiempo de seguimiento (5 años), utilizado para la aprobación actualmente en registro sanitario de *“Adcetris® está indicado en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV avanzado previamente no tratado”*; argumentando que los pacientes con estadios de linfoma IIB, III y IV tienen linfoma avanzado por lo que suelen recibir un ciclo más prolongado de quimioterapia combinada y que el objetivo de la terapia es el de curación limitando las complicaciones a largo plazo.

Revisado el estudio ECHELON-1 con un seguimiento de 5 años, la Sala encuentra que uno de los criterios de inclusión de los participantes fue pacientes adultos con linfoma de Hodgking estadio III o IV medidos por la escala de Ann Arbor. En total se seleccionaron 1344 pacientes, 483 fueron clasificados en estadio III, 846 en estadio IV. Los grupos de comparación fueron A+AVD (brentuzimab vedotin 1.2 mg/kg + doxorubicina 25 mg/m², vinblastina 6 mg/m² y dacarbazina 375 mg/m²) y grupo ABVD (doxorubicina 25 mg/m²,

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

bleomicina 10 UI/m², vinblastina 6 mg/m² y dacarbazina 375 mg/m²) intravenoso (I.V.) los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días hasta 6 ciclos. La población de pacientes con estadio III fue: 237 asignados al subgrupo A+AVD (36% del grupo A+AVD) y 246 pacientes al subgrupo comparador ABVD (37% del grupo ABVD). La población de pacientes con la enfermedad en estadio IV basal fue: 425 pacientes asignado al grupo A+AVD (64% del grupo A+AVD) y 421 pacientes al subgrupo ABVD (63% del grupo ABVD). La sobrevida global (SG) en el grupo A+AVD el número de eventos a los 5 años fue del 6% (39) vs 10% (64) en el grupo ABVD, HR 0,59 (IC 95%: 0,396 - 0,879, p= 0,009). La OS para la subpoblación en estadio III el número de eventos en el grupo A+AVD fue de 7% (17) vs 8% (20), HR: 0,863 (IC 95%: 0,452 – 1,648, p= 0,654). La OS para la subpoblación en estadio IV el número de eventos en el grupo A+AVD fue de 22% (5) vs 10% (43), HR: 0,478 (IC 95%: 0,286 – 0,799, p= 0,004). La tasa de sobrevida libre de progresión (SLP) global según la evaluación del investigador en la población ITT el número de eventos fue de 17% (112) vs 24% (159) a favor del grupo A+AVD, HR: 0,678 (IC 95%: 0,532-0,863, p =0,002). La tasa de SLP para los pacientes en estadio III fue de 14% (33) vs 22% (54) a favor de la terapia A+AVD, HR: 0,603 (IC 95%: 0,391-0,930, p=0,021). La tasa de SLP en pacientes en estadio IV la SLP fue 19% (79) vs 24% (103) a favor de la terapia A+AVD, HR: 0,715 (IC 95%: 0,534-0,959, p=0,024).

Con base en la información aportada y análisis de los resultados, la Sala recomienda requerir al interesado para:

Explicar la falta de correlación entre los resultados de sobrevida global y sobrevida libre de progresión en pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ en estadio III, que despejen las dudas sobre el real balance beneficio/riesgo en este subgrupo de pacientes, dado que la sobrevida global no muestra diferencias significativas en este estadio.

Allegar información clínica adicional sobre el beneficio de la terapia en Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ en estadio IIb y III.

3.4.2.9. NUCALA 100 mg/mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20188045
Radicado : 20231297921
Fecha : 24/11/2023
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada mL contiene 100 mg MEPOLIZUMAB

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, mediante vía del Decreto 334 de 2022.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión GDS16/IPI06 de fecha 8 de Julio de 2022, allegado mediante radicado 20231297921
- IPP Versión GDS16/IPI06 de fecha 8 de Julio de 2022, allegado mediante radicado 20231297921
- Instrucciones de uso Versión GDS16/IPI06 de fecha 8 de Julio de 2022, allegado mediante radicado 20231297921

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de la información para prescribir, inserto e instrucciones de uso versión GDS16/IPI06 de 08 de Julio de 2022, allegados mediante radicado 20231297921, para el medicamento NUCALA 100mg/ml solución inyectable, principio activo mepolizumab, que contienen las nuevas indicaciones aprobadas mediante el Acta 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte, numeral 3.4.2.1: - *Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN): NUCALA está indicado como tratamiento adicional con corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.* - *Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA): NUCALA está indicado como tratamiento adicional de Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA) recurrente o refractaria en pacientes de 18 años de edad y mayores.* - *Síndrome hipereosinofílico (HES): NUCALA está indicado para el tratamiento de Síndrome Hipereosinofílico (HES) en pacientes de 18 años en adelante”.*

La Sala recomienda aprobar la información como solicita el interesado:

Composición:

Cada mL contiene 100 mg de mepolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Nuevas Indicaciones:

Asma Eosinofílica Severa

NUCALA está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

NUCALA está indicado como tratamiento adicional con corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA)

NUCALA está indicado como tratamiento adicional de Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA) recurrente o refractaria en pacientes de 18 años de edad y mayores.

Síndrome hipereosinofílico (HES)

NUCALA está indicado para el tratamiento de Síndrome Hipereosinofílico (HES) en pacientes de 18 años en adelante.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosificación y Administración

Forma Farmacéutica:

Solución para inyección en una pluma precargada de 100 mg/ml (auto inyector)

Solución para inyección en una jeringa precargada de 100 mg/ml (jeringa de seguridad)

NUCALA solo debe administrarse como una inyección subcutánea (consultar *Uso y Manejo e Instrucciones para Uso*).

NUCALA puede ser autoadministrado por el paciente o administrado por un cuidador si el profesional médico determina que es apropiado y el paciente o cuidador está capacitado en técnicas de inyección.

Poblaciones

Asma Eosinofílica Severa

Adultos (18 años de edad y mayores)

La dosis recomendada es 100 mg de **NUCALA** administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

RSCcPN

Adultos

La dosis recomendada es de 100 mg de **NUCALA** administrados mediante inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños

El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante para RSCcPN.

EGPA

Los sitios de inyección deben estar separados por lo menos 5 cm (consultar *Uso y Manejo*).

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos (18 años de edad y mayores)

La dosis recomendada es 300 mg de *NUCALA* administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

HES

Los sitios de inyección deben estar separados por lo menos 5 cm (véase Uso y Manejo).

Adultos (18 años en adelante)

La dosis recomendada es 300 mg de *NUCALA* administrados por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Edad avanzada (65 años de edad o mayores)

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (consultar

Farmacocinética – Poblaciones de Pacientes Especiales).

Disfunción renal

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (consultar *Farmacocinética – Poblaciones de Pacientes Especiales*).

Disfunción hepática

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática (consultar *Farmacocinética – Poblaciones de Pacientes Especiales*).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a mepolizumab o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones

NUCALA no se debe utilizar para tratar asma aguda o exacerbaciones de EPOC.

Podrían ocurrir eventos adversos o exacerbaciones relacionadas con EPOC o relacionadas con asma durante el tratamiento con *NUCALA*. Los pacientes deben ser instruidos para buscar asesoría médica si el asma o EPOC sigue sin controlarse o empeora después del inicio del tratamiento con *NUCALA*.

No se recomienda la suspensión abrupta de corticosteroides después del inicio de la terapia con *NUCALA*. Las reducciones en las dosis de corticosteroides, si se requieren, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Hipersensibilidad y Reacciones relacionadas a la Administración

Han ocurrido reacciones sistémicas agudas y retrasadas, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipotensión), después de la administración de *NUCALA*. Estas reacciones generalmente ocurren dentro de horas después de la administración, pero en algunos casos hubo un inicio retardado (es decir, días).

Infecciones parasitarias

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los eosinófilos podrían estar involucrados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones helmínticas. Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes fueron excluidos de la participación en el programa clínico. Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes deben tratarse para su infección antes de la terapia con **NUCALA**. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo el tratamiento con **NUCALA** y no responden al tratamiento anti-helmíntico, se debe considerar la suspensión temporal de **NUCALA**.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacción formales con **NUCALA**.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No hay datos de fertilidad en humanos. Los estudios en animales no mostraron efectos adversos del tratamiento anti-IL5 sobre la fertilidad (consultar *Información preclínica*).

Embarazo

Se desconoce el efecto de **NUCALA** sobre el embarazo humano. No se han observado efectos relacionados con el tratamiento sobre el desarrollo embrio-fetal o postnatal en estudios de animales (consultar *Información preclínica*).

NUCALA debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio esperado para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No hay datos relacionados con la excreción de **NUCALA** en la leche humana. Sin embargo, mepolizumab fue excretado en la leche de monos cynomolgus en concentraciones que fueron menores a 0.5% de aquellas detectadas en plasma.

Se debe tomar la decisión de suspender el amamantamiento o suspender **NUCALA**, tomando en consideración la importancia del amamantamiento para el bebé y la importancia del fármaco para la madre.

Efectos Sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas

No ha habido estudios para investigar el efecto de **NUCALA** sobre el desempeño para manejar o la capacidad para operar maquinaria. No se anticiparía un efecto en detrimento de dichas actividades en función de la farmacología o perfil de reacción adversa de **NUCALA**.

Nuevas Reacciones Adversas

Datos de estudios clínicos

Asma severa

La seguridad de **NUCALA** se estudió en un programa de desarrollo clínico en adolescentes y adultos con asma eosinofílica severa que incluyó 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron mepolizumab subcutáneo (SC) o intravenoso (IV) o placebo durante estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. En la siguiente tabla se presentan reacciones adversas asociadas con **NUCALA**

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

100 mg administrado subcutáneamente (n=263). El perfil de seguridad de **NUCALA** en pacientes con asma severa (n=998) tratados durante una mediana de 2.8 años (rango 4 semanas a 4.5 años) en estudios de extensión abierta fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Treinta y seis niños (edad 6 a 11 años) con asma eosinofílica severa recibieron **NUCALA** durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de estos recibieron **NUCALA** durante 52 semanas adicionales. No se identificaron reacciones adversas adicionales a aquellas reportadas para los estudios de asma severa en adolescentes y adultos.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Faringitis	Común
	Infección en las vías respiratorias inferiores	Común
	Infección de las vías urinarias	Común
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	Muy común
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Congestión nasal	Común
Trastornos Gastrointestinales	Dolor en la parte superior del abdomen	Común
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo	Eczema	Común
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Dolor de espalda	Común
Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración	Pirexia	Común
	Reacciones en el sitio de inyección*	Común

* Los síntomas más comunes asociados con inyecciones subcutáneas incluyeron: dolor, eritema, inflamación, comezón y sensación de quemazón.

RSCcPN

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas en sujetos con RSCcPN (**NUCALA** 100 mg n= 206, placebo n= 201), no se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas para los estudios de asma severa.

EGPA

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un estudio controlado con placebo doble ciego en sujetos con EGPA (300 mg NUCALA n=68, placebo n=68) no se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas para los estudios de asma severa.

HES

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 32 semanas en sujetos con HES (300 mg de NUCALA n = 54, placebo n = 54), no se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas para los estudios de asma severa. El perfil de seguridad de NUCALA en pacientes con HES (n =102) registrados en un estudio de extensión abierto de 20 semanas fue similar al perfil de seguridad de los pacientes del estudio pivotal controlado con placebo.

Datos post-comercialización

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Trastornos del Sistema Inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Raro

Sobredosis

No hay experiencia clínica con la sobredosis de **NUCALA**.

Se administraron dosis únicas de hasta 1500 mg intravenosas en un estudio clínico en pacientes con enfermedad eosinofílica sin evidencia de toxicidades relacionadas con la dosis.

Tratamiento

No hay tratamiento específico para una sobredosis con **NUCALA**. Si ocurre sobredosis, el paciente debe ser tratado con terapia de soporte con monitoreo apropiado en caso de ser necesario.

El manejo adicional debe hacerse según se indique clínicamente o según lo recomendado por el centro nacional de sustancias tóxicas, cuando esté disponible.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto, la información para prescribir y las instrucciones de uso versión GDS16/IP106 de 08 de Julio de 2022.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. DERECHO DE PETICIÓN - SIMILARIDAD FARMACOLOGICA

Radicado :20231244720
 Fecha :14/09/2023
 Interesado : Rubby Aristizábal – Aristizábal & Jiménez Abogados

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Comisión Revisora, revisar y dar respuesta a la solicitud allegada por el interesado mediante Derecho de Petición.

1. ¿Cuál es la definición de similaridad farmacológica?
2. ¿Cómo se establece la similaridad o la no similaridad entre dos o más medicamentos?
3. Para comparar la similaridad farmacológica ¿Es necesario utilizar los dos medicamentos en un mismo estudio y con los mismos procedimientos?
4. ¿Cuáles son las diferencias que se evalúan en el perfil de eficacia clínica de dos productos?
5. ¿Qué elementos son necesarios para demostrar la no similaridad farmacológica de un principio activo?
6. ¿El INVIMA ha publicado guías de no similaridad farmacológica? En caso de que su respuesta sea afirmativa, solicito me remita copia de estos documentos.
7. ¿Cuáles son los documentos técnicos que utiliza el INVIMA para evaluar la similaridad y no similaridad farmacológica entre los principios activos?
8. ¿Cómo se demuestra la no similaridad farmacológica de un principio activo, cuando las diferencias entre ellos deben versar en la eficacia clínica de cada uno de los productos?
9. ¿Cuáles son los criterios para definir que una nueva entidad química que no se encuentra en normas farmacológicas es similar a otra en el marco del Artículo 4, Parágrafo Segundo del Decreto 2085 de 2002?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aclarar que:

1. ¿Cuál es la definición de similaridad farmacológica?

Este término no está definido en la normatividad colombiana ni en alguna entidad supranacional (OMS, EMA, etc).

2. ¿Cómo se establece la similaridad o la no similaridad entre dos o más medicamentos?

Al no existir la definición de la agencia regulatoria (INVIMA) o del Ministerio de Salud, es un tema controversial, en el que se consideran aspectos tales como estructura química, mecanismo de acción, efectos farmacológicos e indicaciones terapéuticas; asuntos sobre los cuales el conocimiento se transforma continuamente.

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3. Para comparar la similaridad farmacológica ¿Es necesario utilizar los dos medicamentos en un mismo estudio y con los mismos procedimientos?

Para comparar la similaridad farmacológica no es necesario utilizar los dos medicamentos en un mismo estudio y con los mismos procedimientos.

4. ¿Cuáles son las diferencias que se evalúan en el perfil de eficacia clínica de dos productos?

El artículo 2 del Decreto 677 de 1995 define eficacia como: “Aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos, determinada por métodos científicos”.

5. ¿Qué elementos son necesarios para demostrar la no similaridad farmacológica de un principio activo?

Aquellos que se derivan de las repuestas a las preguntas anteriores

6. ¿El INVIMA ha publicado guías de no similaridad farmacológica? En caso de que su respuesta sea afirmativa, solicito me remita copia de estos documentos.

No se han publicado

7. ¿Cuáles son los documentos técnicos que utiliza el INVIMA para evaluar la similaridad y no similaridad farmacológica entre los principios activos?

La Sala conceptúa caso a caso según su leal saber y entender dentro del marco normativo colombiano y con base en la información que allegan los interesados

8. ¿Cómo se demuestra la no similaridad farmacológica de un principio activo, cuando las diferencias entre ellos deben versar en la eficacia clínica de cada uno de los productos? La no similaridad es el resultado de un análisis de exclusión de los aspectos de similaridad para lo cual no existen criterios definidos y se realiza caso a caso

9. ¿Cuáles son los criterios para definir que una nueva entidad química que no se encuentra en normas farmacológicas es similar a otra en el marco del Artículo 4, Parágrafo Segundo del Decreto 2085 de 2002?

Dado que no existen criterios validados y aceptados universalmente para establecer la similaridad, la Sala reconoce que es un asunto controversial y conceptúa caso a caso según su leal saber y entender dentro del marco normativo colombiano y la información allegada por los interesados.

3.8 ACLARACIONES

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.8.1 VERORAB®

Expediente : 34332
Radicado : 20211055854 / 20221067480 / 20221102816
Fecha : 01/06/2022
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 3 de 2023 SEMNNIMB Primera parte numeral 3.6.2. en el ítem de inserto / IPP teniendo en cuenta que el interesado solicitó la aprobación de un nuevo inserto V.1 e IPP v.5 allegados mediante radicado 20211055854 del 24/03/2021

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aclarar el concepto del Acta No. 3 de 2023 SEMNNIMB Primera parte numeral 3.6.2. en el ítem de Inserto e IPP quedando de la siguiente manera:

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 allegado mediante Radicado No. 20211055854 e Información para prescribir versión 5 allegado mediante Radicado No. 20211055854.

3.8.2 SPIKEVAX XBB.1.5

Expediente :20260253
Radicado :20231205958 / 20231284913 / 20231341272 / 20241130798
Fecha :28/05/2024
Interesado : MODERNA SWITZERLAND GMBH
Tipo de trámite: ASUE

Composición:

Concentración	Envase	Dosis	Composición por dosis
Spikevax XBB.1.5 Dispersión inyectable de 0,1 mg/ml	Vial de dosis múltiples con 2,5 ml (con tapas flip-off de color azul)	5 dosis de 0,5 ml cada una o 10 dosis de 0,25 ml cada una	Una dosis (0,5 ml) contiene 50 microgramos de andusomerán, una vacuna de ARNm contra la COVID19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas). Una dosis (0,25 ml) contiene 25 microgramos de andusomerán, una vacuna de ARNm contra la COVID19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas).
Spikevax XBB.1.5 Dispersión inyectable de 50 microgramos	Vial monodosis con 0,5 ml (con tapas flip-off de color azul)	1 dosis de 0,5 ml Para un solo uso.	Una dosis (0,5 ml) contiene 50 microgramos de andusomerán, una vacuna de ARNm contra la COVID19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas).
Spikevax XBB.1.5 Dispersión inyectable de 50 microgramos en jeringa precargada	Jeringa precargada	1 dosis de 0,5 ml Para un solo uso.	Una dosis (0,5 ml) contiene 50 microgramos de andusomerán, una vacuna de ARNm contra la COVID19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas).
Excipientes: Lípido SM-102 Colesterol 1,2-Diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)			
1,2-Dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipoliétilenglicol-2000 (PEG2000-DMG) Trometamol Clorhidrato de trometamol Ácido acético Acetato de sodio, trihidratado Sacarosa Agua para inyectables			

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto del Acta No. 01 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.3, en el sentido de conceptualizar las precauciones y advertencias para los diferentes tipos de poblaciones especiales (Fertilidad, embarazo y lactancia), de acuerdo con la información presentada por el interesado mediante radicado 20231205958:

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se dispone aún de datos sobre el uso de Spikevax XBB.1.5 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con Spikevax (original) durante el segundo y el tercer trimestre no han demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo posnatal. Puesto que las diferencias entre los productos se limitan a la secuencia de la proteína espicular, no existen diferencias clínicamente relevantes en cuanto a reactividad, Spikevax XBB.1.5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone aún de datos sobre el uso de Spikevax XBB.1.5 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes, puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en periodo de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en periodo de lactancia después de la vacunación con Spikevax (original) no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Spikevax XBB.1.5 se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 01 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.3, en el sentido de aprobar las precauciones y advertencias para los diferentes tipos de poblaciones especiales, con la siguiente información:

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone aún de datos sobre el uso de Spikevax XBB.1.5 durante el embarazo. Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con Spikevax (original) durante el segundo y el tercer trimestre no han demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo posnatal. Puesto que las diferencias entre los productos se limitan a la secuencia de la proteína espicular, no existen diferencias clínicamente relevantes en cuanto a reactividad, Spikevax XBB.1.5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se dispone aún de datos sobre el uso de Spikevax XBB.1.5 durante la lactancia. Sin embargo, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes, puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en periodo de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en periodo de lactancia después de la vacunación con Spikevax (original) no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños/recién nacidos lactantes. Spikevax XBB.1.5 se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Siendo las 16:00 del día 22 de julio de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16