



COMISIÓN REVISORA

**SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

ACTA No. 11 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 08, 09, 10, 11 Y 12 DE AGOSTO DE 2022

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. QDENGAR[®] Vacuna tetravalente contra el dengue

Expediente : 20201965

Radicado : 20211085779 / 20211193466

Fecha : 23/09/2021

Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Serotipo 1 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 3,3 \log 10$ UFP/dosis

Serotipo 2 del virus del dengue (vivo, atenuado) #: $\geq 2,7 \log 10$ UFP/dosis

Serotipo 3 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,0 \log 10$ UFP/dosis

Serotipo 4 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,5 \log 10$ UFP/dosis

*Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante. Genes de las proteínas de superficie específicas del serotipo genomodificados para obtener la estructura fundamental del dengue tipo 2 #Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.

**UFP: unidades formadoras de placa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Qdenga® está indicada para la prevención de la enfermedad del dengue causada por cualquier serotipo del virus del dengue en individuos de entre 4 y 60 años de edad.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes
- Hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga.
- Al igual que con otras vacunas vivas atenuadas, las personas con inmunodeficiencia celular congénita o adquirida, incluidas las terapias inmunosupresoras como la quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20 mg o 2 mg/kg de prednisona durante 2 semanas o más) en las 4 semanas anteriores a la vacunación.
- Personas con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sintomática o con infección por VIH asintomática cuando se acompaña de evidencia de función inmunológica deteriorada.

Precauciones y advertencias:

Igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento y la supervisión médica adecuada debe estar siempre disponible en caso de una reacción anafiláctica poco común después de la administración de la vacuna.

Se puede producir síncope (desmayo) tras cualquier vacunación, especialmente en adolescentes como respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Esto puede ir precedido o acompañado de varios signos neurológicos como mareos, alteraciones visuales transitorias, parestesias y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la recuperación. Es importante que se adopten procedimientos para evitar lesiones por caídas y para tratar las reacciones de síncope.

Es una buena práctica clínica preceder la vacunación mediante una revisión del historial médico (especialmente con respecto a la vacunación previa y la posible aparición de efectos indeseables) acompañada de un examen clínico.

La vacunación con Qdenga se tiene que postponer en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe provocar un aplazamiento de la vacunación.

Qdenga no debe administrarse mediante inyección intravascular en ninguna circunstancia.

No es posible obtener una respuesta inmunitaria protectora con Qdenga en todos los vacunados contra todos los serotipos del virus del dengue. Actualmente se desconoce si la falta de protección podría provocar un grado mayor de severidad del dengue. Se recomienda continuar las medidas de protección personal contra las picaduras de

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mosquitos después de la vacunación, especialmente en ausencia de infección previa por dengue.

Igual que con otras vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación.

Reacciones adversas:

En estudios clínicos, las reacciones notificadas con más frecuencia en sujetos de entre 4 y 60 años de edad fueron dolor en el sitio de la inyección (42 %), dolor de cabeza (34 %), mialgia (28 %), malestar general (23 %) y astenia (20 %).

Las reacciones adversas generalmente ocurrieron dentro de los 2 días posteriores a la inyección, fueron de severidad leve a moderada, tuvieron una duración corta (1 a 3 días) y fueron menos frecuentes después de la segunda inyección de Qdenga que después de la primera inyección.

En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia transitoria de la vacuna en el 49 % de los participantes del estudio que no habían sido infectados con dengue antes y en el 16 % de los participantes del estudio que habían sido infectados con dengue anteriormente. La viremia de la vacuna se produjo generalmente en la segunda semana después de la primera inyección de Qdenga y se asoció con síntomas transitorios, leves a moderados, como dolor de cabeza, artralgia, mialgia y erupción.

Tabla tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a Qdenga obtenidas de estudios clínicos se muestran en tablas a continuación.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un análisis agrupado que incluyó a 14.627 participantes del estudio de 4 a 60 años (13.839 niños y 788 adultos) que se vacunaron con Qdenga. Esto incluyó un subconjunto de reactogenicidad de 3.830 participantes (3.042 niños y 788 adultos).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes (1/10)
Frecuentes (de 1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (1/1000 a <1/100)
Infrecuentes (de 1/10 000 a <1/1000)
Muy infrecuentes (<1/10 000)

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas a partir de estudios clínicos (de 4 a 60 años de edad)

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Eventos adversos
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección vírica del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Faringoamigdalitis ^a
	Poco frecuentes	Bronquitis Rinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^b
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad ^b
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza Somnolencia ^b
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos Diarrea Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea ^c Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Infrecuentes	Prurito
	Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes	Artralgia
	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección Malestar Astenia
	Frecuentes	Fiebre Reacciones en el lugar de la inyección (eritema, hinchazón)

Las reacciones adversas incluidas como término preferente se basan en MedDRA, versión 21.0

a Incluye faringoamigdalitis y amigdalitis

b Recolectado en niños menores de 6 años de edad en estudios clínicos

c Incluye erupción, erupción vírica, erupción maculopapular, erupción pruriginosa

Población pediátrica

Datos pediátricos en sujetos de 4 a 17 años de edad

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños fueron coherentes con las de los adultos.

Las siguientes reacciones se recogieron en niños menores de 6 años de edad y se notificaron con frecuencia muy frecuente: disminución del apetito, somnolencia (letargo) e irritabilidad.

Datos pediátricos en sujetos menores de 4 años de edad, es decir, fuera de la indicación de edad.

Se evaluó la reactogenicidad en sujetos menores de 4 años de edad en 78 sujetos que recibieron al menos una dosis de Qdenga. Se notificó fiebre con una mayor frecuencia (muy frecuente) que en sujetos de 4 a 60 años de edad (frecuente). Se notificó somnolencia (letargo) con menor frecuencia (frecuente) que en sujetos de mayor edad (muy frecuente). No se observó hinchazón en el lugar de la inyección en los sujetos menores de 4 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de atención médica notificar cualquier sospecha de reacción adversa.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Para los pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas o hemoderivados que contengan inmunoglobulinas, como sangre o plasma, se recomienda esperar al menos 6 semanas, y preferiblemente 3 meses, tras finalizar el tratamiento antes de administrar Qdenga, para evitar la neutralización de los virus atenuados contenidos en la vacuna.

Qdenga no debe administrarse a sujetos que estén recibiendo terapias inmunosupresoras como quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos durante las 4 semanas anteriores a la vacunación.

Uso con otras vacunas

En caso de administrar Qdenga al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, éstas se deben siempre administrar en diferente sitio de inyección.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Qdenga puede ser administrada de manera concomitante con una vacuna contra la hepatitis A sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a ninguno de los componentes de cualquiera de las dos vacunas.

Qdenga puede ser administrada de forma concomitante con una vacuna contra la fiebre amarilla. En un estudio clínico en el que participaron aproximadamente 300 sujetos que recibieron Qdenga de forma concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla 17D, no hubo ningún efecto sobre la tasa de seroprotección de la fiebre amarilla. Las respuestas de anticuerpos contra el dengue disminuyeron tras la administración concomitante de Qdenga y la vacuna contra la fiebre amarilla 17D. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Personas de entre 4 y 60 años de edad en el momento de la primera inyección Qdenga® debe administrarse como una dosis de 0,5 ml en un cronograma de dos dosis (0 y 3 meses).

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes ancianos

No se ha establecido con estudios clínicos la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Qdenga en niños menores de 4 años a la fecha aún no se ha establecido.

Los datos disponibles actualmente se describen posteriormente, pero no es posible realizar ninguna recomendación sobre una posología.

Función renal deteriorada

No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga en esta población.

Insuficiencia hepática

No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga en esta población.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Condición de venta: Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20211249766
- Información para prescribir versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20211249766

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 un amplio desarrollo de estudios preclínicos, farmacológicos, farmacineéticos y toxicidad sin que se evidencien señales de problemas de seguridad importantes. Presenta diversos estudios clínicos fase I y II en los que evidencia el desarrollo de respuesta inmune adecuada sin señales de problemas de seguridad importantes. El estudio pivotal fase III (DEN 301) realizado en 19.021 niños de 4 a 16 años (13.752) % seropositivos y (5.257) % seronegativos (aleatorizados 2:1 activo versus placebo), evaluó la seguridad y eficacia de la administración de dos dosis subcutáneas en la parte superior del brazo con 3 meses de diferencia. Los resultados evaluados desde los 30 días posteriores a la segunda vacunación hasta el año presentan una eficacia:

- 80.2% para prevenir fiebre por dengue confirmada por PCR.
- 90.4% para prevenir hospitalización por dengue.

Por serotipo:

- 69,8% (IC del 95%: 54,8 a 79,9) para DENV-1,
- 95,1% (IC del 95%: 89,9 a 97,6) para DENV-2,
- 48,9% (IC del 95%: 27,2 a 64,1) para DENV-3.,
- 51,0% (IC del 95%: -69,4 a 85,8) para DENV-4 (Estadísticamente no significativo).

Eficacia en seropositivos en el momento basal: 82.2%

Eficacia en seronegativos en el momento basal: 74.9%

Debido al limitado número de casos por serotipos III y IV los resultados no son conclusivos para demostrar eficacia en los pacientes seronegativos en el momento basal.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se evidenció eficacia para prevenir dengue severo según los criterios del Comité de Adjudicación de Severidad de Casos de Dengue (DCAC), si bien alcanza una eficacia del 81.2% para prevenir fiebre hemorrágica por dengue acorde con la clasificación de OMS de 1997.

A los 18 meses posteriores a la segunda dosis de la vacuna una eficacia acumulada de 80.2% para fiebre y PCR positiva para dengue, 76.1% para los seropositivos y 66.2% en los seronegativos. Eficacia de 90.4% y 85.9% para hospitalización asociada con dengue y fiebre hemorrágica.

No hubo eficacia en pacientes seronegativos en el momento basal para prevenir infección por el serotipo III y por el contrario hubo un mayor riesgo de hospitalización con respecto con los que recibieron placebo.

Por lo anterior, la Sala solicita al interesado que presente información clínica adicional que permita despejar la incertidumbre sobre la eficacia frente a infecciones por el serotipo IV, así como ante la incertidumbre sobre eficacia frente a infecciones por serotipo III en pacientes seronegativos en los cuales se encontró un mayor riesgo de hospitalización.

Teniendo en cuenta que se trata de un virus atenuado la Sala considera que no cumple con los criterios del Decreto 2085 de 2002 para ameritar la declaración de nueva entidad química, por lo tanto, no recomienda otorgar protección de datos.

En cuanto a Calidad, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Finalmente, la Sala considera que, en cuanto al PGR, interesado debe:

proponer medidas de minimización de riesgo adicionales, y los materiales contemplados asociados a la propuesta deben presentarse en español.

El título del PGR debe hacer referencia a Colombia, o enviar un oficio donde se aclare que el documento enviado, así como el contenido del mismo será de aplicación local.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. NINLARO® 4 MG

Expediente : 20147921

Radicado : 20211041518 / 20211249766

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha : 24/11/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

Cada cápsula dura contiene 5,7 mg de Ixazomib Citrato equivalentes a 4 mg de Ixazomib

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Ninlaro en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma multiple que han recibido por lo menos dos terapias previas una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. el 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas $< o = 10000/mm^3$ durante el tratamiento. menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas $< o = 5000/mm^3$ durante el tratamiento. la trombocitopenia llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en $< 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. la trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib. considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. la diarrea llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



régimen de ixazomib y < 1% de los pacientes en el régimen placebo. ajustar la administración en caso de síntomas severos (grados 3-4)

Embarazo

ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. a las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Hepatotoxicidad

se ha notificado con poca frecuencia daño hepático inducido, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad con ixazomib. se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y ajustar la dosis en caso de síntomas de grados 3 ó 4.

Encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (pres, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibían ixazomib. pres es un trastorno neurológico raro, reversible, que puede producir convulsiones, hipertensión, cefaleas, alteración del nivel de conciencia y trastornos visuales. el diagnostico se confirma mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imagen de resonancia magnética. se debe interrumpir ixazomib en pacientes con pres.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011289 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.4.1.10, para la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Modificación de advertencias y precauciones especiales
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211249766
- Información para Prescribir versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211249766

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Nuevas indicaciones

NINLARO en combinación con Lenalidomida y Dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa.

Nueva dosificación/grupo etario

Dosificación

Ixazomib en combinación con lenalidomida y Dexametasona

La dosis inicial recomendada de ixazomib es una cápsula de 4 mg administrada por vía oral una vez a la semana en los Días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida son 25 mg administrados a diario en los Días 1 a 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona son 40 mg administrados en los Días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tabla 1: Programa de Administración para Ixazomib tomado con Lenalidomida y Dexametasona

✓Tomar el medicamento

Ciclo de 28 días (un ciclo de 4 semanas)								
	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Días 2-7	Día 8	Días 9-14	Día 15	Días 16-21	Día 22	Días 23-28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomida	✓	✓ Di ario	✓	✓ Di ario	✓	✓ Di ario		
Dexametasona	✓		✓		✓		✓	

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para información adicional sobre la lenalidomida y la dexametasona, consulte su información de producto.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1000/\text{mm}^3$
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75000/\text{mm}^3$
- Las toxicidades no hematológicas, a criterio del médico, por lo general debe haberse recuperado a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis atrasadas o perdidas

Si se atrasa o pierde una dosis de ixazomib, la misma debe tomarse únicamente si el tiempo hasta la próxima dosis programada es ≥ 72 horas. Una dosis perdida no debe tomarse a menos de 72 horas de la próxima dosis programada. No debe tomarse una dosis dupla para compensar la dosis perdida.

Si un paciente vomita tras tomar una dosis, no debe repetirla. El paciente debe reanudar la dosificación en el momento de la próxima dosis programada.

Modificaciones de dosis

En la Tabla 2 se ofrecen los pasos de reducción de dosis de ixazomib y en la Tabla 3 se encuentran las directrices de modificación de dosis.

Tabla 2: Pasos de Reducción de dosis de Ixazomib debido a Reacciones Adversas

Dosis inicial recomendada*	Primera reducción a	Segunda reducción a	Discontinuar
4 mg	3 mg	2,3 mg	

* Dosis inferior recomendada de una cápsula de 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, insuficiencia renal severa y enfermedad renal terminal con necesidad de diálisis.

Se recomienda un abordaje de modificación alternada de dosis para ixazomib y lenalidomida para las toxicidades solapadas de trombocitopenia y erupción cutánea. Para estas toxicidades, el primer paso de modificación de dosis es retirar o reducir la



lenalidomida. Consulte la información de producto de lenalidomida para los pasos de reducción de dosis para estas toxicidades y para neutropenia.

Tabla 3: Directrices de Modificación de Dosis para Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Toxicidades hematológicas	Acciones Recomendadas
Trombocitopenia (Recuento de plaquetas)	
Recuento de plaquetas < 30000/mm ³	• Retirar ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30000/\text{mm}^3$ • Tras la recuperación, reanudar la lenalidomida a la dosis inferior siguiente según su información del producto y
	reanudar ixazomib a su dosis más reciente. • Si el recuento de plaquetas disminuye de nuevo a < 30000/mm³, retirar ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30000/\text{mm}^3$ • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a la dosis inferior siguiente y reanudar lenalidomida a su dosis más reciente.*
Toxicidades no hematológicas	Acciones Recomendadas
Erupción cutánea	
Grado [†] 2 o 3	• Retirar lenalidomida hasta que la erupción se recupere a $\leq$ Grado 1. • Tras la recuperación, reanudar la lenalidomida a la dosis inferior siguiente según su información del producto. • Si ocurre de nuevo erupción cutánea de Grado 2 o 3, retirar ixazomib y lenalidomida hasta que la erupción se recupere a $\leq$ Grado 1. • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a la dosis inferior siguiente y reanudar lenalidomida a su dosis más reciente.*
Grado 4	Discontinuar el régimen de tratamiento

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neuropatía periférica	
Neuropatía Periférica de Grado 1 con Dolor o Neuropatía Periférica de Grado 2	- Retirar ixazomib hasta que la neuropatía periférica se recupere a $\leq$ Grado 1 sin dolor o a la línea base del paciente. - Tras la recuperación, reanudar ixazomib a su dosis más reciente.
Neuropatía Periférica de Grado 2 con Dolor o Neuropatía Periférica de Grado 3	- Retirar ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades, a criterio del médico, por lo general deben recuperarse a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1. - Tras la recuperación, reanudar ixazomib a su dosis inferior siguiente.
Neuropatía Periférica de Grado 4	Discontinuar el régimen de tratamiento
Otras Toxicidades no Hematológicas	
Otras Toxicidades no Hematológicas de Grado 3 o 4	- Retirar ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades, a criterio del médico, por lo general deben recuperarse a la condición basal del paciente o a Grado 1 o inferior. - Si se atribuye a ixazomib, reanudarlo tras la recuperación a su dosis inferior siguiente.

* Para ocurrencias adicionales, alternar la modificación de dosis de lenalidomida e ixazomib.

† Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.03

Medicamentos concomitantes

Se debe considerar la profilaxis antiviral en pacientes tratados con ixazomib para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zóster. Los pacientes incluidos en estudios con ixazomib que recibieron profilaxis antiviral presentaron una incidencia menor de infección de herpes zóster en comparación con los pacientes que no la recibieron.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de Edad Avanzada

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes de edad superior a 65 años con base en los resultados del análisis de farmacocinética (FC) poblacional. En los estudios de ixazomib, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia entre los pacientes con menos de 65 años y los de 65 años o más.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ixazomib en niños de menos de 18 años de edad.

No hay datos disponibles.

Función hepática afectada

Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia hepática se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Ajuste de dosis inicial para pacientes con función hepática alterada

Categoría de función hepática	Terapia combinada para MM después de al menos una terapia previa
Insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ LSN o bilirrubina total $>$ 1-1,5 LSN y cualquier valor de AST)	Sin ajuste de dosis
Insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1,5-3 x LSN) o severa (bilirrubina total $>$ 3 x LSN)	3 mg

ULN = Límite superior de lo normal

AST = Aspartato aminotransferasa

Función renal afectada

Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia renal se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5. Ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal



Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia renal se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5. Ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal

Categoría de función renal	Terapia combinada para MM después de al menos una terapia previa
Insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina ≥ 30 ml / min)	Sin ajuste de dosis
Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml / min) o ERT con necesidad de diálisis	3 mg

Ixazomib no se dializa y, por lo tanto, puede administrarse sin considerar el momento de la diálisis

Consultar la información de producto de lenalidomida para recomendaciones de administración en pacientes con insuficiencia renal.

Método de Administración

Ixazomib debe tomarse una vez a la semana en el mismo día y aproximadamente en el mismo horario durante las tres primeras semanas de un ciclo de cuatro semanas.

Ixazomib debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de la comida. La cápsula debe deglutirse entera con agua.

La cápsula no debe aplastarse, masticarse ni abrirse.

Nuevas precauciones o advertencias

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14-21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base



para el inicio del siguiente ciclo. La trombocitopenia no resultó en un aumento de eventos hemorrágicos o transfusiones de plaquetas.

Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib.

Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades Gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. Ajustar la administración en caso de síntomas severos (Grados 3-4)

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Hepatotoxicidad

Daño hepático inducido por el fármaco, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad han sido comúnmente reportados con Ixazomib. Las enzimas hepáticas deben ser monitoreadas regularmente y la dosis debe ser ajustada cuando se presenten síntomas de Grado 3 o 4.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés) ha ocurrido en pacientes tomando Ixazomib. El PRES es un desorden neurológico, raro y reversible, el cual puede presentarse con convulsiones, hipotensión, dolor de cabeza, alteración de la conciencia y alteraciones de la visión. Imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente la Resonancia Magnética, es usada para confirmar el diagnóstico. Pacientes que desarrollen PRES deben discontinuar el tratamiento con Ixazomib.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Las frecuencias de las reacciones adversas que se describen a continuación se han determinado en función de los datos de seguridad de varios estudios de fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

Los datos de seguridad agrupados sobre la terapia combinada con lenalidomida y dexametasona provienen de TOURMALINE-MM1 y un estudio de continuación de China que, en conjunto, incluyó a 835 pacientes con mieloma múltiple en recaída y / o refractario que recibieron ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de ixazomib; N = 417) o placebo en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de placebo; N = 418).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 20\%$) en los regímenes de ixazomib y placebo fueron diarrea (39% frente a 32%), trombocitopenia (33% frente a 21%), estreñimiento (30% frente al 22%), neuropatía periférica (25% frente al 20%), edema periférico (23% frente al 17%), náuseas (23% frente al 18%), infección del tracto respiratorio superior (21% frente al 16%) y vómitos (20% frente a 10%). 43,48,49,50 Las reacciones adversas graves notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron trombocitopenia (2%) y diarrea (2%). Para cada reacción adversa, se suspendió uno o más de los tres medicamentos en $\leq 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib.

La convención siguiente se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa al medicamento (RAM), basada en las directrices del Consejo para organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Reacciones Adversas en Pacientes Tratados con Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona (Todos los grados, Grado 3 y Grado 4)



Clasificación por Órganos y Sistemas / Reacciones Adversas	Reacciones Adversas (Todos lo Grados)	Reacciones Adversas Grado 3	Reacciones Adversas Grado 4
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuente	Poco frecuente	
Herpes zóster	Frecuente	Frecuente	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia*	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatías periféricas*	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos gastrointestinales			

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Diarrea	Muy frecuente	Frecuente	
Estreñimiento	Muy frecuente	Poco frecuente	
Náuseas	Muy frecuente	Frecuente	
Vómitos	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea*	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espaldas	Muy frecuente	Poco frecuente	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico	Muy frecuente	Frecuente	

Nota: Las reacciones adversas incluidas como términos preferentes se basan en el MedDRA versión 16.0

Las reacciones adversas de Grado 3 muy frecuentes incluyeron trombocitopenia. Las reacciones adversas de Grado 3 frecuentes incluyeron neuropatías periféricas, diarrea, vómitos, náusea, erupción cutánea, dolor de espaldas y edema periférico. Las reacciones adversas de Grado 3 poco frecuentes incluyeron infección del tracto respiratorio superior, herpes zóster, estreñimiento y dolor de espaldas. La trombocitopenia de Grado 4 fue frecuente.

Erupción cutánea

El tipo de erupción más común informado en los regímenes de ixazomib y placebo incluyó erupción maculopapular y macular. Se notificó erupción de grado 3 en el 2% de los pacientes en el régimen de ixazomib en comparación con el 1% de los pacientes en el régimen de placebo y no hubo reacciones adversas graves de erupción. Se han notificado eventos dérmicos con lenalidomida y dexametasona

Neuropatía periférica

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se notificaron reacciones adversas de grado 3 de neuropatía periférica en el 2% de los pacientes en ambos regímenes; no hubo reacciones adversas graves. La reacción notificada con más frecuencia fue la neuropatía sensorial periférica (16% y 12% en el régimen de ixazomib y placebo, respectivamente). La neuropatía motora periférica no se informó con frecuencia en ninguno de los regímenes (<1%).

Otros eventos adversos

Fuera del estudio de Fase 3, se informaron raramente los siguientes eventos adversos para los cuales no se ha establecido la causalidad: dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), síndrome de Stevens-Johnson, mielitis transversa, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de lisis tumoral y púrpura trombocitopénica trombótica

Sobredosis

Se ha informado de sobredosis en pacientes que toman NINLARO. Los síntomas de sobredosis generalmente son consistentes con los riesgos conocidos de NINLARO.

Los informes de sobredosis accidental se han asociado con eventos adversos graves, como náuseas graves, neumonía por aspiración, insuficiencia orgánica múltiple y muerte.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de ixazomib. En caso de sobredosis, vigile de cerca al paciente para detectar reacciones adversas y proporcione cuidados de apoyo.

Los proveedores de atención médica deben indicar a los pacientes y a los cuidadores que solo se debe tomar una dosis de NINLARO a la vez y solo en el intervalo prescrito (una cápsula, una vez a la semana, los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días). La importancia de seguir cuidadosamente todas las instrucciones de dosificación debe discutirse con los pacientes que inician el tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.4.1.10., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta como soporte los resultados del estudio TOURMALINE-MM1 de septiembre del 2020, que ya eran maduros en la sobrevida global (OS), pero que no sustentan la modificación de indicaciones propuesta, ya que no hubo diferencia significativa en comparación con placebo. Sin embargo, en el análisis por subgrupos se ve que la diferencia es mayor (a favor de este principio activo) para los pacientes con 2-3 terapias previas y de alto riesgo, diferente a lo solicitado: una terapia previa y sin que figure el alto riesgo.

Adicionalmente, allega los resultados del estudio de Continuación de China C16010 que incluyó 115 pacientes adultos con mieloma múltiple en el que encontraron una diferencia significativa en sobrevida global de 25.8 meses en el grupo que recibió

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ixazomib más lenalidomida versus 15.8 meses en el que recibió placebo más lenalidomida, sin embargo, es de anotar que el propio interesado señala que en dicho estudio se incluyó *“una población que tenía características de enfermedad más avanzadas en el momento del diagnóstico inicial que los pacientes del Estudio global C16010 y que recibió un tratamiento previo más intenso y fue más refractario a terapias anteriores en el momento del ingreso al estudio”*, resultados que la Sala considera que no sustenta la ampliación de indicación solicitada y por tanto recomienda negarla.

3.4.1.2. IMURAN® 50 MG

Expediente : 20147921
Radicado : 20211251319
Fecha : 26/11/2021
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Azatioprina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: (Del Registro)

Agente inmunosupresor útil en la prevención del rechazo de trasplantes y en algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea. lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopenica idiopática, anemia hemolítica autoinmune.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento. administrar con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal. debe considerarse la relación riesgo/beneficio especialmente durante el primer trimestre de embarazo y en la lactancia. no se recomienda en embarazadas que padezcan artritis reumatoidea. use el medicamento bajo estricta prescripción y vigilancia médica.

Precauciones: su uso simultáneo con agentes anti TNF alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha asociado ocasionalmente a la aparición del linfoma hepato esplénico de células T.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS_v26_Abr2021 allegado mediante radicado No. 20211251319
- Información para Prescribir versión CCDS_v26_Abr2021 allegado mediante radicado No. 20211251319

Nuevas indicaciones

Imuran se utiliza como antimetabolito inmunosupresor, ya sea solo o, con mayor frecuencia, en combinación con otros agentes (generalmente corticosteroides) y procedimientos que influyen en la respuesta inmunitaria. El efecto terapéutico puede ser evidente solo después de semanas o meses y puede incluir un efecto ahorrador de esteroides, reduciendo así la toxicidad asociada con dosis altas y uso prolongado de corticosteroides.

Imuran, en combinación con corticosteroides y/u otros agentes y procedimientos inmunosupresores, está indicada para mejorar la supervivencia de los trasplantes de órganos, como los trasplantes renales, cardíacos y hepáticos. También reduce los requerimientos de corticosteroides de los receptores de trasplantes renales.

Imuran está indicado para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave (EII) (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) en pacientes en los que se requiere tratamiento con corticosteroides, en pacientes que no pueden tolerar el tratamiento con corticosteroides o en pacientes cuya enfermedad sea resistente a otra terapia estándar de primera línea.

Imuran, administrado solo o más habitualmente en combinación con corticosteroides y/u otros medicamentos y procedimientos, se ha utilizado con beneficio clínico (que puede incluir la reducción de la dosis o la interrupción de los corticosteroides) en una proporción de pacientes que padecen lo siguiente:

- artritis reumatoide severa;
- lupus eritematoso sistémico;
- dermatomiositis y polimiositis;
- hepatitis crónica activa autoinmune;
- Pénfigo vulgar;

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- poliarteritis nudosa;
- anemia hemolítica autoinmune;
- Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria crónica.
- esclerosis múltiple remitente recurrente

Nueva dosificación y grupo etario

Posología

Cuando la vía oral no es práctica, la inyección de azatioprina puede administrarse por vía intravenosa solamente, sin embargo, esta vía debe suspenderse tan pronto como la terapia oral pueda tolerarse una vez más.

Se debe consultar la literatura médica especializada para obtener orientación sobre la experiencia clínica en condiciones particulares.

Poblaciones

Adultos

Trasplantes

Dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, se puede administrar una dosis de hasta 5 mg/kg de peso corporal / día por vía oral o intravenosa el primer día de terapia. La dosis de mantenimiento debe oscilar entre 1 y 4 mg/kg de peso corporal / día y debe ajustarse de acuerdo con los requisitos clínicos y la tolerancia hematológica. La evidencia indica que la terapia con azatioprina debe mantenerse indefinidamente, incluso si solo se necesitan dosis bajas, debido al riesgo de rechazo del injerto.

Esclerosis Múltiple

La dosis recomendada para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante es de 2 a 3 mg/kg de peso corporal/día. Es posible que se requiera una duración del tratamiento superior a un año para establecer la eficacia. El control de la progresión de la enfermedad puede no ser evidente hasta después de dos años de terapia.

Otras indicaciones

En general, la dosis inicial es de 1 a 3 mg/kg de peso corporal / día y debe ajustarse, dentro de estos límites, en función de la respuesta clínica (que puede no ser evidente durante semanas o meses) y la tolerancia hematológica.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando la respuesta terapéutica es evidente, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de mantenimiento al nivel más bajo compatible con el mantenimiento de esa respuesta. Si no ocurre mejoría en la condición del paciente dentro de los tres meses, se debe considerar la posibilidad de suspender la azatioprina. Sin embargo, para los pacientes con IBD, se debe considerar una duración del tratamiento de al menos doce meses y es posible que la respuesta al tratamiento no sea clínicamente evidente hasta después de tres o cuatro meses de tratamiento.

La dosis de mantenimiento requerida puede oscilar entre menos de 1 mg/kg de peso corporal / día y 3 mg/kg de peso corporal / día, dependiendo de la condición clínica que se esté tratando y la respuesta individual del paciente, incluida la tolerancia hematológica.

Población pediátrica

Trasplantes

La posología en niños es la misma que en adultos.

Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple no es una enfermedad comúnmente diagnosticada en niños. No se recomienda el uso de azatioprina.

Otras indicaciones

La posología en niños es la misma que en adultos.

Niños con sobrepeso

Los niños que se considera que tienen sobrepeso pueden requerir dosis en el extremo superior del rango de dosis y, por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de la respuesta al tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

Existe una experiencia limitada sobre la administración de azatioprina a pacientes de edad avanzada. Aunque los datos disponibles no proporcionan evidencia de que la incidencia de efectos secundarios entre los pacientes de edad avanzada sea mayor que la de otros pacientes tratados con azatioprina, es aconsejable controlar la función renal y hepática y considerar la reducción de la dosis si hay insuficiencia.

Insuficiencia renal

Dado que la farmacocinética de la azatioprina no se ha estudiado formalmente en la insuficiencia renal, no se pueden dar recomendaciones de dosis específicas. Dado que la función renal alterada puede resultar en una eliminación más lenta de azatioprina y sus metabolitos, se debe considerar la posibilidad de reducir las dosis iniciales en pacientes con

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



función renal alterada. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar efectos adversos relacionados con la dosis.

Insuficiencia hepática

Dado que la farmacocinética de la azatioprina no se ha estudiado formalmente en la insuficiencia hepática, no se pueden dar recomendaciones de dosis específicas. Dado que la función hepática alterada puede resultar en una eliminación reducida de azatioprina y sus metabolitos, se debe considerar la posibilidad de reducir las dosis iniciales en pacientes con función hepática alterada. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar efectos adversos relacionados con la dosis.

Pacientes con deficiencia de TPMT

Los pacientes con poca o ninguna actividad de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) heredada tienen un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina debido a las dosis convencionales de azatioprina y generalmente requieren una reducción sustancial de la dosis. No se ha establecido la dosis inicial óptima para pacientes con deficiencia de homocigotos.

La mayoría de los pacientes con deficiencia de TPMT heterocigoto pueden tolerar las dosis recomendadas de azatioprina, pero algunos pueden requerir una reducción de la dosis. Se encuentran disponibles pruebas genotípicas y fenotípicas de TPMT.

Interacciones con otros medicamentos

Cuando se administran de forma concomitante inhibidores de la xantina oxidasa, como alopurinol y azatioprina, es esencial que solo se administre el 25% de la dosis habitual de azatioprina, ya que el alopurinol reduce la tasa de catabolismo de la azatioprina.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina. Particularmente aquellos que son homocigotos variantes NUDT15. Se pueden considerar las pruebas genotípicas de las variantes de NUDT15 antes de iniciar la terapia con azatioprina. En cualquier caso, es necesario un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

Método de administración

Para uso oral.

La azatioprina se puede tomar con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración. Algunos pacientes experimentan náuseas cuando se les administra azatioprina por primera vez. Con la administración oral, las náuseas parecen aliviarse administrando las tabletas después de las comidas. Sin embargo, la administración de tabletas de azatioprina después de las comidas puede reducir la absorción

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



oral, por lo que se debe considerar la monitorización de la eficacia terapéutica después de la administración de esta forma.

La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos. La azatioprina debe tomarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de la leche o los productos lácteos.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la azatioprina o a alguno de los excipientes. La hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina debe alertar al prescriptor sobre una probable hipersensibilidad a la azatioprina.

Nuevas precauciones y advertencias

La inmunización con una vacuna de organismos vivos tiene el potencial de causar infección en huéspedes inmunodeprimidos. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes no reciban vacunas con organismos vivos hasta al menos 3 meses después del final de su tratamiento con azatioprina. No se recomienda la coadministración de ribavirina y azatioprina. La ribavirina puede reducir la eficacia y aumentar la toxicidad de la azatioprina.

Monitoreo

Existen peligros potenciales en el uso de azatioprina. Solo se debe prescribir si se puede controlar adecuadamente al paciente para detectar efectos tóxicos durante la duración del tratamiento.

Se debe tener especial cuidado para controlar la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento al mínimo requerido para la respuesta clínica.

Se sugiere que, durante las primeras ocho semanas de terapia, se deben realizar hemogramas completos, incluidas las plaquetas, semanalmente o con mayor frecuencia si se utilizan dosis altas o si hay un trastorno renal y/o hepático grave. La frecuencia del recuento sanguíneo puede reducirse más tarde en la terapia, pero se sugiere que los recuentos sanguíneos completos se repitan mensualmente, o al menos a intervalos de no más de tres meses.

Ante los primeros signos de una disminución anormal de los recuentos sanguíneos, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente, ya que los leucocitos y las plaquetas pueden continuar disminuyendo después de interrumpir el tratamiento.

Se debe indicar a los pacientes que reciben azatioprina que informen de inmediato cualquier evidencia de infección, hematomas o hemorragias inesperados u otras manifestaciones de depresión de la médula ósea. La supresión de la médula ósea es reversible si la azatioprina se retira lo suficientemente temprano.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La azatioprina es hepatotóxica y las pruebas de función hepática deben controlarse de forma rutinaria durante el tratamiento. Puede ser aconsejable un control más frecuente en aquellos con enfermedad hepática preexistente o que reciben otra terapia potencialmente hepatotóxica. Se debe indicar al paciente que interrumpa inmediatamente la azatioprina si se manifiesta ictericia.

Tiopurina metiltransferasa (TPMT)

Hay personas con una deficiencia hereditaria de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la azatioprina y propensas a desarrollar una depresión rápida de la médula ósea después del inicio del tratamiento con azatioprina. Este problema podría verse agravado por la coadministración con medicamentos que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina, o sulfasalazina. También se ha informado una posible asociación entre la actividad disminuida de TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasia en individuos que reciben 6 - mercaptopurina (el metabolito activo de azatioprina) en combinación con otros citotóxicos (Algunos laboratorios ofrecen pruebas para la deficiencia de TPMT, aunque estas pruebas no se ha demostrado que identifique a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto, sigue siendo necesaria una estrecha monitorización de los recuentos sanguíneos. Puede ser necesario reducir la dosis de azatioprina cuando este agente se combina con otros medicamentos cuya toxicidad primaria o secundaria es mielosupresión.

Hipersensibilidad

A los pacientes con sospecha de haber presentado previamente una reacción de hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina no se les debe recomendar el uso de su profármaco azatioprina, y viceversa, a menos que el paciente haya sido confirmado como hipersensible al fármaco culpable con pruebas alérgicas y haya resultado negativo para el otro.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina, como leucopenia y alopecia tempranas, debido a las dosis convencionales de terapia con tiopurina. Por lo general, requieren una reducción de la dosis, particularmente aquellos que son homocigotos de la variante NUDT15. La frecuencia de NUDT15 c.415C> T tiene una variabilidad étnica de aproximadamente el 10% en los asiáticos orientales, el 4% en los hispanos, el 0,2% en los europeos y el 0% en los africanos. En cualquier caso, es necesario un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

Insuficiencia renal y/o hepática

Se recomienda precaución durante la administración de azatioprina en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis inicial en estos pacientes y se debe monitorear cuidadosamente la respuesta hematológica.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La evidencia limitada sugiere que la azatioprina no es beneficiosa para pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). Por lo tanto, dado el metabolismo anormal en estos pacientes, no es prudente recomendar que estos pacientes reciban azatioprina.

Agentes bloqueantes neuromusculares

Es necesario tener especial cuidado cuando se administra azatioprina concomitantemente con agentes bloqueadores neuromusculares como atracurio, rocuronio, cisatracurio o suxametonio (también conocido como succinilcolina). Los anestesiólogos deben comprobar si a sus pacientes se les administra azatioprina antes de la cirugía.

Mutagenicidad

Se han demostrado anomalías cromosómicas en pacientes masculinos y femeninos tratados con azatioprina. Es difícil evaluar el papel de la azatioprina en el desarrollo de estas anomalías.

Se han demostrado anomalías cromosómicas, que desaparecen con el tiempo, en linfocitos de la descendencia de pacientes tratados con azatioprina. Excepto en casos extremadamente raros, no se ha observado ninguna evidencia física manifiesta de anomalía en la descendencia de los pacientes tratados con azatioprina.

Se ha demostrado que la azatioprina y la luz ultravioleta de onda larga tienen un efecto clastogénico sinérgico en pacientes tratados con azatioprina para una variedad de trastornos.

Carcinogenicidad:

Los pacientes que reciben terapia inmunosupresora, incluida la azatioprina, tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otras neoplasias malignas, en particular cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. El aumento del riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha informado que la interrupción de la inmunosupresión puede proporcionar una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo.

Por lo tanto, un régimen de tratamiento que contenga múltiples inmunosupresores (incluidas las tiopurinas) debe usarse con precaución, ya que esto podría conducir a trastornos linfoproliferativos, algunos con muertes reportadas. Una combinación de múltiples inmunosupresores, administrada concomitantemente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

Los pacientes que reciben múltiples agentes inmunosupresores pueden tener riesgo de sobre inmunosupresión, por lo tanto, dicha terapia debe mantenerse en el nivel efectivo más bajo.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como es habitual en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y ultravioleta, y los pacientes deben usar ropa protectora y un protector solar con un factor de protección alto.

Se han recibido informes de linfoma hepatoesplénico de células T cuando se usa azatioprina sola o en combinación con agentes anti-TNF u otros inmunosupresores. Aunque la mayoría de los casos notificados ocurrieron en la población con EII, también se han notificado casos fuera de esta población.

Síndrome de activación de macrófagos:

El síndrome de activación de macrófagos (MAS) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y podría haber una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad con el uso de azatioprina. Si se produce o se sospecha MAS, la evaluación y el tratamiento deben iniciarse lo antes posible, y debe suspenderse el tratamiento con azatioprina. Los médicos deben estar atentos a los síntomas de infección como el VEB y el citomegalovirus (CMV), ya que se conocen como desencadenantes del MAS.

Infección por el virus de la varicela zóster

La infección por el virus de la varicela zóster (VZV; varicela y herpes zóster) puede agravarse durante la administración de inmunosupresores. Se debe tener precaución especialmente con respecto a lo siguiente:

Antes de iniciar la administración de inmunosupresores, el prescriptor debe verificar si el paciente tiene antecedentes de VZV. Las pruebas serológicas pueden ser útiles para determinar la exposición previa. Los pacientes que no tengan antecedentes de exposición deben evitar el contacto con personas con varicela o herpes zóster. Si el paciente está expuesto al VZV, se debe tener especial cuidado para evitar que los pacientes desarrollen varicela o herpes zoster, y se puede considerar la inmunización pasiva con inmunoglobulina contra varicela-zoster (VZIG).

Si el paciente está infectado con VZV, se deben tomar las medidas adecuadas, que pueden incluir terapia antiviral y cuidados de apoyo.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección oportunista causada por el virus JC, en pacientes que reciben azatioprina con otros agentes inmunosupresores. La terapia inmunosupresora debe suspenderse ante el primer signo o síntoma que sugiera LMP y debe realizarse una evaluación adecuada para establecer un diagnóstico.

Hepatitis B

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los portadores de hepatitis B (definidos como pacientes positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg] durante más de seis meses), o los pacientes con infección por VHB previa documentada, que reciben inmunosupresores tienen riesgo de reactivación de la replicación del VHB, con aumentos asintomáticos en el ADN del VHB en suero y niveles ALT. Se pueden considerar las pautas locales que incluyen la terapia profiláctica con agentes anti-VHB orales.

Agentes neuromusculares

Es necesario tener especial cuidado cuando se administra azatioprina concomitantemente con agentes de acción neuromuscular como tubocurarina o succinilcolina. También puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por agentes despolarizantes como la succinilcolina. Se debe advertir a los pacientes que informen a su anestesiólogo sobre su tratamiento con azatioprina antes de la cirugía.

Lactosa

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Para este producto no existe documentación clínica moderna que pueda utilizarse como soporte para determinar la frecuencia de efectos indeseables. Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación.

Las reacciones adversas más importantes incluyen depresión de la médula ósea, expresada con mayor frecuencia como leucopenia, trombocitopenia o anemia; infecciones virales, fúngicas y bacterianas; lesión hepática potencialmente mortal; hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Lista tabulada de reacciones adversas

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de frecuencia:

Muy frecuentes $\geq 1 / 10$

Frecuentes $\geq 1 / 100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1 / 1000$ y $< 1/100$

Raras $\geq 1 / 10.000$ y $< 1/1000$

Muy raras $< 1 / 10.000$

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

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema Corporal	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuentes	Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en pacientes trasplantados que reciben azatioprina en combinación con otros inmunosupresores
	Poco Frecuentes	Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en otras poblaciones de pacientes
	Muy Raras	Se han notificado casos de LMP asociada al virus JC tras el uso de azatioprina en combinación con otros inmunosupresores (ver sección 4.4).
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Raras	Neoplasias que incluyen trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanomas y no melanomas), sarcomas (de Kaposi y no de Kaposi) y cáncer de cuello uterino <i>in situ</i> , leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (ver sección 4.4).
	Frecuencia no conocida	No conocida Linfoma hepatoesplénico de células T (ver sección 4.4).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea, leucopenia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco Frecuentes	Anemia
	Raras	Agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroide
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Muy Raras	Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Raras	Neumonitis reversible

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 – 28 – Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 – 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Sistema Corporal	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Pancreatitis
	Muy Raras	Colitis, diverticulitis y perforación intestinal notificadas en la población trasplantada, diarrea grave en la población con enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Colestasis
	Raras	Lesiones hepáticas potencialmente mortales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Alopecia
	Frecuencia no conocida	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), fotosensibilidad
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Prueba de función hepática anormal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Los pacientes que reciben azatioprina sola o en combinación con otros inmunosupresores, en particular corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluidas infecciones graves o atípicas, y reactivación con VZV, hepatitis B y otros agentes infecciosos.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

El riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin y otras neoplasias malignas, en particular cánceres de piel (melanoma y no melanomas), sarcomas (Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ, aumenta en pacientes que reciben inmunosupresores, particularmente en los receptores de trasplantes que reciben un tratamiento agresivo y dicha terapia debe mantenerse en los niveles efectivos más bajos. El mayor riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin en pacientes con artritis reumatoide inmunosuprimida en comparación con la población general parece estar relacionado, al menos en parte, con la enfermedad en sí.

Ha habido informes raros de leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (algunos en asociación con anomalías cromosómicas).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

La azatioprina puede estar asociada con una depresión de la función de la médula ósea relacionada con la dosis, generalmente reversible, que se expresa con mayor frecuencia como leucopenia, pero también a veces como anemia y trombocitopenia y raramente como agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Éstos ocurren particularmente en pacientes predispuestos a la mielotoxicidad, como aquellos con deficiencia de TPMT e insuficiencia

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



renal o hepática y en pacientes que no logran reducir la dosis de azatioprina cuando reciben terapia concomitante con alopurinol.

Se han producido aumentos reversibles relacionados con la dosis en el volumen corpuscular medio y el contenido de hemoglobina de los glóbulos rojos en asociación con el tratamiento con azatioprina. También se han observado cambios megaloblásticos en la médula ósea, pero la anemia megaloblástica grave y la hipoplasia eritroide son raras.

Trastornos del sistema inmunológico

Ocasionalmente se han descrito varios síndromes clínicos diferentes, que parecen ser manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad, después de la administración de tabletas e inyecciones de azatioprina. Las características clínicas incluyen malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, exantema, erupción cutánea, eritema nodoso, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, disfunción renal, disfunción hepática y colestasis (ver Trastornos hepatobiliares).

En muchos casos, la reexposición ha confirmado una asociación con azatioprina. La retirada inmediata de azatioprina y la instauración de soporte circulatorio cuando fue apropiado han conducido a la recuperación en la mayoría de los casos.

Otra patología subyacente marcada ha contribuido a las muy raras muertes notificadas.

Después de una reacción de hipersensibilidad a las tabletas y la inyección de azatioprina, se debe considerar cuidadosamente la necesidad de una administración continuada de forma individual.

Trastornos gastrointestinales

Algunos pacientes experimentan náuseas cuando se les administra azatioprina por primera vez. Con la administración oral, las náuseas parecen aliviarse administrando las tabletas después de las comidas. Sin embargo, la administración de tabletas de azatioprina después de las comidas puede reducir la absorción oral, por lo que se debe considerar la monitorización de la eficacia terapéutica después de la administración de esta forma.

Se han descrito complicaciones graves, como colitis, diverticulitis y perforación intestinal, en receptores de trasplantes que reciben terapia inmunosupresora. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida y los corticosteroides en dosis altas pueden estar implicados. En pacientes tratados con azatioprina por enfermedad inflamatoria intestinal se han notificado casos de diarrea grave que reaparece tras la reexposición. Al tratar a estos pacientes, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que la exacerbación de los síntomas esté relacionada con el medicamento.

Se ha informado de pancreatitis en un pequeño porcentaje de pacientes en terapia con azatioprina, particularmente en pacientes con trasplante renal y aquellos diagnosticados con

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enfermedad inflamatoria intestinal. Existen dificultades para relacionar la pancreatitis con la administración de un fármaco en particular, aunque la reexposición ha confirmado una asociación con azatioprina en ocasiones.

Trastornos hepatobiliares

En ocasiones se han notificado casos de colestasis y deterioro de la función hepática en asociación con el tratamiento con azatioprina y, por lo general, son reversibles al suspender el tratamiento. Esto puede estar asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad (ver Trastornos del sistema inmunológico).

Se ha descrito un daño hepático raro, pero potencialmente mortal, asociado con la administración crónica de azatioprina principalmente en pacientes trasplantados. Los hallazgos histológicos incluyen dilatación sinusoidal, peliosis hepática, enfermedad venooclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. En algunos casos, la abstinencia de azatioprina ha resultado en una mejora temporal o permanente de la histología y los síntomas del hígado.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La caída del cabello se ha descrito en varias ocasiones en pacientes que reciben azatioprina y otros agentes inmunosupresores. En muchos casos, la afección se resolvió espontáneamente a pesar de continuar con la terapia.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@aspenlatam.com.

Nuevas interacciones

Alimentos, leche y productos lácteos

La administración de azatioprina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica, pero es poco probable que esto tenga importancia clínica. Por lo tanto, la azatioprina se puede tomar con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza la 6 - mercaptopurina

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y, por tanto, podría dar lugar a concentraciones plasmáticas reducidas de 6 – mercaptopurina.

Vacunas

La actividad inmunosupresora de la azatioprina podría resultar en una respuesta atípica y potencialmente perjudicial a las vacunas vivas. Por tanto, se recomienda que los pacientes no reciban vacunas vivas hasta al menos 3 meses después del final de su tratamiento con azatioprina.

Es probable que haya una respuesta disminuida a las vacunas inactivadas y se ha observado una respuesta de este tipo a la vacuna contra la hepatitis B entre los pacientes tratados con una combinación de azatioprina y corticosteroides.

Un pequeño estudio clínico ha indicado que las dosis terapéuticas estándar de azatioprina no afectan negativamente la respuesta a la vacuna antineumocócica polivalente, según se evalúa sobre la base de la concentración media de anticuerpos específicos anticapsulares.

Efecto de medicamentos concomitantes sobre azatioprina

Ribavirina La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), lo que conduce a una menor producción de nucleótidos activos de 6-tioguanina. Se ha notificado mielosupresión grave tras la administración concomitante de azatioprina y ribavirina; por lo tanto, no se recomienda la coadministración.

Agentes citostáticos / mielosupresores

Siempre que sea posible, debe evitarse la administración concomitante de agentes citostáticos o medicamentos que puedan tener un efecto mielosupresor, como la penicilamina. Existen informes clínicos contradictorios de interacciones, que dan lugar a anomalías hematológicas graves, entre azatioprina y cotrimoxazol.

Ha habido informes de casos que sugieren que pueden desarrollarse anomalías hematológicas debido a la administración concomitante de azatioprina e inhibidores de la ECA.

Se ha sugerido que la cimetidina y la indometacina pueden tener efectos mielosupresores que pueden potenciarse con la administración concomitante de azatioprina.

Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa

La actividad de la xantina oxidasa es inhibida por alopurinol, oxipurinol y tiopurinol, lo que da como resultado una conversión reducida del ácido 6-tiinosínico biológicamente activo en ácido 6-tiurico biológicamente inactivo.

Cuando se administra alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol concomitantemente con 6-mercaptopurina o azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y azatioprina debe reducirse al 25% de la dosis original.

Según datos no clínicos, otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden prolongar la actividad de la azatioprina, lo que posiblemente produzca una mayor supresión de la médula ósea. No se recomienda la administración concomitante ya que los datos son insuficientes para determinar una reducción adecuada de la dosis de azatioprina.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aminosalicilato

Existe evidencia in vitro e in vivo de que los derivados de aminosalicilato (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por lo tanto, puede ser necesario considerar dosis más bajas de azatioprina cuando se administran concomitantemente con derivados de aminosalicilato.

Metotrexato

El metotrexato (20 mg/m² por vía oral) aumentó el AUC de 6-mercaptopurina en aproximadamente un 31% y el metotrexato (2 o 5 g/m² por vía intravenosa) aumentó el AUC de 6-mercaptopurina en un 69 y 93%, respectivamente. Por lo tanto, cuando se administra azatioprina concomitantemente con metotrexato en dosis altas, la dosis debe ajustarse para mantener un recuento adecuado de glóbulos blancos.

Infliximab

Se ha observado una interacción entre azatioprina e infliximab. Los pacientes que recibieron azatioprina en curso experimentaron aumentos transitorios en los niveles de 6-TGN (nucleótido de 6-tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y una disminución en el recuento medio de leucocitos en las primeras semanas después de la infusión de infliximab, que volvieron a los niveles anteriores después de 3 meses.

Agentes bloqueantes neuromusculares

Existe evidencia clínica de que la azatioprina antagoniza el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes. Los datos experimentales confirman que la azatioprina revierte el bloqueo neuromuscular producido por los agentes no despolarizantes (como la tubocurarina) y muestran que la azatioprina potencia el bloqueo neuromuscular producido por los agentes despolarizantes, como la succinilcolina. Existe una variación considerable en la potencia de esta interacción.

Efecto de la azatioprina sobre otros medicamentos

Anticoagulantes

Se ha informado de inhibición del efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol cuando se administran concomitantemente con azatioprina; por lo tanto, pueden ser necesarias dosis más altas del anticoagulante. Se recomienda que las pruebas de coagulación se controlen de cerca cuando se administren anticoagulantes al mismo tiempo que azatioprina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Imuran se utiliza como antimetabolito inmunosupresor, ya sea solo o, con mayor frecuencia, en combinación con otros agentes (generalmente corticosteroides) y procedimientos que influyen en la respuesta inmunitaria. El efecto terapéutico puede ser evidente solo después de semanas o meses y puede incluir un efecto ahorrador de esteroides, reduciendo así la toxicidad asociada con dosis altas y uso prolongado de corticosteroides.

Imuran, en combinación con corticosteroides y/u otros agentes y procedimientos inmunosupresores, está indicada para mejorar la supervivencia de los trasplantes de órganos, como los trasplantes renales, cardíacos y hepáticos. También reduce los requerimientos de corticosteroides de los receptores de trasplantes renales.

Imuran está indicado para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave (EII) (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) en pacientes en los que se requiere tratamiento con corticosteroides, en pacientes que no pueden tolerar el tratamiento con corticosteroides o en pacientes cuya enfermedad sea resistente a otra terapia estándar de primera línea.

Imuran, administrado solo o más habitualmente en combinación con corticosteroides y/u otros medicamentos y procedimientos, se ha utilizado con beneficio clínico (que puede incluir la reducción de la dosis o la interrupción de los corticosteroides) en una proporción de pacientes que padecen lo siguiente:

- artritis reumatoide severa;
- lupus eritematoso sistémico;
- dermatomiositis y polimiositis;
- hepatitis crónica activa autoinmune;
- Pénfigo vulgar;
- poliarteritis nudosa;
- anemia hemolítica autoinmune;
- Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria crónica.
- esclerosis múltiple remitente recurrente

IMURAN está indicado en los procesos anteriormente mencionados cuando el paciente no responda a los corticosteroides solos, cuando la dosis de corticosteroides necesaria produzca efectos adversos graves o cuando los corticosteroides estén contraindicados, de manera que no figure solamente para la enfermedad de Chron y colitis ulcerosa sino para todas (exceptuando trasplantes).

Nueva dosificación y grupo etario

Posología

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando la vía oral no es práctica, la inyección de azatioprina puede administrarse por vía intravenosa solamente, sin embargo, esta vía debe suspenderse tan pronto como la terapia oral pueda tolerarse una vez más.

Se debe consultar la literatura médica especializada para obtener orientación sobre la experiencia clínica en condiciones particulares.

Poblaciones

Adultos

Trasplantes

Dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, se puede administrar una dosis de hasta 5 mg/kg de peso corporal / día por vía oral o intravenosa el primer día de terapia. La dosis de mantenimiento debe oscilar entre 1 y 4 mg/kg de peso corporal / día y debe ajustarse de acuerdo con los requisitos clínicos y la tolerancia hematológica. La evidencia indica que la terapia con azatioprina debe mantenerse indefinidamente, incluso si solo se necesitan dosis bajas, debido al riesgo de rechazo del injerto.

Esclerosis Múltiple

La dosis recomendada para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante es de 2 a 3 mg/kg de peso corporal/día. Es posible que se requiera una duración del tratamiento superior a un año para establecer la eficacia. El control de la progresión de la enfermedad puede no ser evidente hasta después de dos años de terapia.

Otras indicaciones

En general, la dosis inicial es de 1 a 3 mg/kg de peso corporal / día y debe ajustarse, dentro de estos límites, en función de la respuesta clínica (que puede no ser evidente durante semanas o meses) y la tolerancia hematológica.

Cuando la respuesta terapéutica es evidente, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de mantenimiento al nivel más bajo compatible con el mantenimiento de esa respuesta. Si no ocurre mejoría en la condición del paciente dentro de los tres meses, se debe considerar la posibilidad de suspender la azatioprina. Sin embargo, para los pacientes con IBD, se debe considerar una duración del tratamiento de al menos doce meses y es posible que la respuesta al tratamiento no sea clínicamente evidente hasta después de tres o cuatro meses de tratamiento.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis de mantenimiento requerida puede oscilar entre menos de 1 mg/kg de peso corporal / día y 3 mg/kg de peso corporal / día, dependiendo de la condición clínica que se esté tratando y la respuesta individual del paciente, incluida la tolerancia hematológica.

Población pediátrica

Trasplantes

La posología en niños es la misma que en adultos.

Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple no es una enfermedad comúnmente diagnosticada en niños. No se recomienda el uso de azatioprina.

Otras indicaciones

La posología en niños es la misma que en adultos.

Niños con sobrepeso

Los niños que se considera que tienen sobrepeso pueden requerir dosis en el extremo superior del rango de dosis y, por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de la respuesta al tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

Existe una experiencia limitada sobre la administración de azatioprina a pacientes de edad avanzada. Aunque los datos disponibles no proporcionan evidencia de que la incidencia de efectos secundarios entre los pacientes de edad avanzada sea mayor que la de otros pacientes tratados con azatioprina, es aconsejable controlar la función renal y hepática y considerar la reducción de la dosis si hay insuficiencia.

Insuficiencia renal

Dado que la farmacocinética de la azatioprina no se ha estudiado formalmente en la insuficiencia renal, no se pueden dar recomendaciones de dosis específicas. Dado que la función renal alterada puede resultar en una eliminación más lenta de azatioprina y sus metabolitos, se debe considerar la posibilidad de reducir las dosis iniciales en pacientes con función renal alterada. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar efectos adversos relacionados con la dosis.

Insuficiencia hepática

Dado que la farmacocinética de la azatioprina no se ha estudiado formalmente en la insuficiencia hepática, no se pueden dar recomendaciones de dosis específicas. Dado que la función hepática alterada puede resultar en una eliminación reducida de

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



azatioprina y sus metabolitos, se debe considerar la posibilidad de reducir las dosis iniciales en pacientes con función hepática alterada. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar efectos adversos relacionados con la dosis.

Pacientes con deficiencia de TPMT

Los pacientes con poca o ninguna actividad de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) heredada tienen un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina debido a las dosis convencionales de azatioprina y generalmente requieren una reducción sustancial de la dosis. No se ha establecido la dosis inicial óptima para pacientes con deficiencia de homocigotos.

La mayoría de los pacientes con deficiencia de TPMT heterocigoto pueden tolerar las dosis recomendadas de azatioprina, pero algunos pueden requerir una reducción de la dosis. Se encuentran disponibles pruebas genotípicas y fenotípicas de TPMT.

Interacciones con otros medicamentos

Cuando se administran de forma concomitante inhibidores de la xantina oxidasa, como alopurinol y azatioprina, es esencial que solo se administre el 25% de la dosis habitual de azatioprina, ya que el alopurinol reduce la tasa de catabolismo de la azatioprina.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina. Particularmente aquellos que son homocigotos variantes NUDT15. Se pueden considerar las pruebas genotípicas de las variantes de NUDT15 antes de iniciar la terapia con azatioprina. En cualquier caso, es necesario un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

Método de administración

Para uso oral.

La azatioprina se puede tomar con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración. Algunos pacientes experimentan náuseas cuando se les administra azatioprina por primera vez. Con la administración oral, las náuseas parecen aliviarse administrando las tabletas después de las comidas. Sin embargo, la administración de tabletas de azatioprina después de las comidas puede reducir la absorción oral, por lo que se debe considerar la monitorización de la eficacia terapéutica después de la administración de esta forma. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos. La azatioprina debe tomarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de la leche o los productos lácteos.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad a la azatioprina o a alguno de los excipientes. La hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina debe alertar al prescriptor sobre una probable hipersensibilidad a la azatioprina.

Embarazo

Lactancia

Pacientes con artritis que hayan recibido agentes alquilantes

Insuficiencia hepática severa

Nuevas precauciones y advertencias

La inmunización con una vacuna de organismos vivos tiene el potencial de causar infección en huéspedes inmunodeprimidos. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes no reciban vacunas con organismos vivos hasta al menos 3 meses después del final de su tratamiento con azatioprina. No se recomienda la coadministración de ribavirina y azatioprina. La ribavirina puede reducir la eficacia y aumentar la toxicidad de la azatioprina.

Monitoreo

Existen peligros potenciales en el uso de azatioprina. Solo se debe prescribir si se puede controlar adecuadamente al paciente para detectar efectos tóxicos durante la duración del tratamiento.

Se debe tener especial cuidado para controlar la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento al mínimo requerido para la respuesta clínica.

Se sugiere que, durante las primeras ocho semanas de terapia, se deben realizar hemogramas completos, incluidas las plaquetas, semanalmente o con mayor frecuencia si se utilizan dosis altas o si hay un trastorno renal y/o hepático grave. La frecuencia del recuento sanguíneo puede reducirse más tarde en la terapia, pero se sugiere que los recuentos sanguíneos completos se repitan mensualmente, o al menos a intervalos de no más de tres meses.

Ante los primeros signos de una disminución anormal de los recuentos sanguíneos, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente, ya que los leucocitos y las plaquetas pueden continuar disminuyendo después de interrumpir el tratamiento.

Se debe indicar a los pacientes que reciben azatioprina que informen de inmediato cualquier evidencia de infección, hematomas o hemorragias inesperados u otras manifestaciones de depresión de la médula ósea. La supresión de la médula ósea es reversible si la azatioprina se retira lo suficientemente temprano.

La azatioprina es hepatotóxica y las pruebas de función hepática deben controlarse de forma rutinaria durante el tratamiento. Puede ser aconsejable un control más frecuente

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en aquellos con enfermedad hepática preexistente o que reciben otra terapia potencialmente hepatotóxica. Se debe indicar al paciente que interrumpa inmediatamente la azatioprina si se manifiesta ictericia.

Tiopurina metiltransferasa (TPMT)

Hay personas con una deficiencia hereditaria de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la azatioprina y propensas a desarrollar una depresión rápida de la médula ósea después del inicio del tratamiento con azatioprina. Este problema podría verse agravado por la coadministración con medicamentos que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina, o sulfasalazina. También se ha informado una posible asociación entre la actividad disminuida de TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasia en individuos que reciben 6 - mercaptopurina (el metabolito activo de azatioprina) en combinación con otros citotóxicos (Algunos laboratorios ofrecen pruebas para la deficiencia de TPMT, aunque estas pruebas no se ha demostrado que identifique a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto, sigue siendo necesaria una estrecha monitorización de los recuentos sanguíneos. Puede ser necesario reducir la dosis de azatioprina cuando este agente se combina con otros medicamentos cuya toxicidad primaria o secundaria es mielosupresión.

Hipersensibilidad

A los pacientes con sospecha de haber presentado previamente una reacción de hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina no se les debe recomendar el uso de su profármaco azatioprina, y viceversa, a menos que el paciente haya sido confirmado como hipersensible al fármaco culpable con pruebas alérgicas y haya resultado negativo para el otro.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad grave por azatioprina, como leucopenia y alopecia tempranas, debido a las dosis convencionales de terapia con tiopurina. Por lo general, requieren una reducción de la dosis, particularmente aquellos que son homocigotos de la variante NUDT15. La frecuencia de NUDT15 c.415C> T tiene una variabilidad étnica de aproximadamente el 10% en los asiáticos orientales, el 4% en los hispanos, el 0,2% en los europeos y el 0% en los africanos. En cualquier caso, es necesario un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

Insuficiencia renal y/o hepática

Se recomienda precaución durante la administración de azatioprina en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis inicial en estos pacientes y se debe monitorear cuidadosamente la respuesta hematológica.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Síndrome de Lesch-Nyhan

La evidencia limitada sugiere que la azatioprina no es beneficiosa para pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). Por lo tanto, dado el metabolismo anormal en estos pacientes, no es prudente recomendar que estos pacientes reciban azatioprina.

Agentes bloqueantes neuromusculares

Es necesario tener especial cuidado cuando se administra azatioprina concomitantemente con agentes bloqueadores neuromusculares como atracurio, rocuronio, cisatracurio o suxametonio (también conocido como succinilcolina). Los anestesiólogos deben comprobar si a sus pacientes se les administra azatioprina antes de la cirugía.

Mutagenicidad

Se han demostrado anomalías cromosómicas en pacientes masculinos y femeninos tratados con azatioprina. Es difícil evaluar el papel de la azatioprina en el desarrollo de estas anomalías.

Se han demostrado anomalías cromosómicas, que desaparecen con el tiempo, en linfocitos de la descendencia de pacientes tratados con azatioprina. Excepto en casos extremadamente raros, no se ha observado ninguna evidencia física manifiesta de anomalía en la descendencia de los pacientes tratados con azatioprina.

Se ha demostrado que la azatioprina y la luz ultravioleta de onda larga tienen un efecto clastogénico sinérgico en pacientes tratados con azatioprina para una variedad de trastornos.

Carcinogenicidad:

Los pacientes que reciben terapia inmunosupresora, incluida la azatioprina, tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otras neoplasias malignas, en particular cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. El aumento del riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha informado que la interrupción de la inmunosupresión puede proporcionar una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo.

Por lo tanto, un régimen de tratamiento que contenga múltiples inmunosupresores (incluidas las tiopurinas) debe usarse con precaución, ya que esto podría conducir a trastornos linfoproliferativos, algunos con muertes reportadas. Una combinación de múltiples inmunosupresores, administrada concomitantemente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes que reciben múltiples agentes inmunosupresores pueden tener riesgo de sobre inmunosupresión, por lo tanto, dicha terapia debe mantenerse en el nivel efectivo más bajo.

Como es habitual en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y ultravioleta, y los pacientes deben usar ropa protectora y un protector solar con un factor de protección alto.

Se han recibido informes de linfoma hepatoesplénico de células T cuando se usa azatioprina sola o en combinación con agentes anti-TNF u otros inmunosupresores. Aunque la mayoría de los casos notificados ocurrieron en la población con EII, también se han notificado casos fuera de esta población.

Síndrome de activación de macrófagos:

El síndrome de activación de macrófagos (MAS) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y podría haber una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad con el uso de azatioprina. Si se produce o se sospecha MAS, la evaluación y el tratamiento deben iniciarse lo antes posible, y debe suspenderse el tratamiento con azatioprina. Los médicos deben estar atentos a los síntomas de infección como el VEB y el citomegalovirus (CMV), ya que se conocen como desencadenantes del MAS.

Infección por el virus de la varicela zóster

La infección por el virus de la varicela zóster (VZV; varicela y herpes zóster) puede agravarse durante la administración de inmunosupresores. Se debe tener precaución especialmente con respecto a lo siguiente:

Antes de iniciar la administración de inmunosupresores, el prescriptor debe verificar si el paciente tiene antecedentes de VZV. Las pruebas serológicas pueden ser útiles para determinar la exposición previa. Los pacientes que no tengan antecedentes de exposición deben evitar el contacto con personas con varicela o herpes zóster. Si el paciente está expuesto al VZV, se debe tener especial cuidado para evitar que los pacientes desarrollen varicela o herpes zoster, y se puede considerar la inmunización pasiva con inmunoglobulina contra varicela-zoster (VZIG).

Si el paciente está infectado con VZV, se deben tomar las medidas adecuadas, que pueden incluir terapia antiviral y cuidados de apoyo.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección oportunista causada por el virus JC, en pacientes que reciben azatioprina con otros agentes

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inmunosupresores. La terapia inmunosupresora debe suspenderse ante el primer signo o síntoma que sugiera LMP y debe realizarse una evaluación adecuada para establecer un diagnóstico.

Hepatitis B

Los portadores de hepatitis B (definidos como pacientes positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg] durante más de seis meses), o los pacientes con infección por VHB previa documentada, que reciben inmunosupresores tienen riesgo de reactivación de la replicación del VHB, con aumentos asintomáticos en el ADN del VHB en suero y niveles ALT. Se pueden considerar las pautas locales que incluyen la terapia profiláctica con agentes anti-VHB orales.

Agentes neuromusculares

Es necesario tener especial cuidado cuando se administra azatioprina concomitantemente con agentes de acción neuromuscular como tubocurarina o succinilcolina. También puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por agentes despolarizantes como la succinilcolina. Se debe advertir a los pacientes que informen a su anestesiólogo sobre su tratamiento con azatioprina antes de la cirugía.

Lactosa

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Para este producto no existe documentación clínica moderna que pueda utilizarse como soporte para determinar la frecuencia de efectos indeseables. Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación.

Las reacciones adversas más importantes incluyen depresión de la médula ósea, expresada con mayor frecuencia como leucopenia, trombocitopenia o anemia; infecciones virales, fúngicas y bacterianas; lesión hepática potencialmente mortal; hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Lista tabulada de reacciones adversas

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de frecuencia:

Muy frecuentes $\geq 1 / 10$

Frecuentes $\geq 1 / 100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1 / 1000$ y $< 1/100$

Raras $\geq 1 / 10.000$ y $< 1/1000$

Muy raras $< 1 / 10.000$

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Sistema Corporal	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuentes	Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en pacientes trasplantados que reciben azatioprina en combinación con otros inmunosupresores
	Poco Frecuentes	Infecciones virales, fúngicas y bacterianas en otras poblaciones de pacientes
	Muy Raras	Se han notificado casos de LMP asociada al virus JC tras el uso de azatioprina en combinación con otros inmunosupresores (ver sección 4.4).
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Raras	Neoplasias que incluyen trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanomas y no melanomas), sarcomas (de Kaposi y no de Kaposi) y cáncer de cuello uterino <i>in situ</i> , leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (ver sección 4.4).
	Frecuencia no conocida	No conocida Linfoma hepatoesplénico de células T (ver sección 4.4).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea, leucopenia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco Frecuentes	Anemia
	Raras	Agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica, hipoplasia eritroide
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Muy Raras	Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Raras	Neumonitis reversible

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema Corporal	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Pancreatitis
	Muy Raras	Colitis, diverticulitis y perforación intestinal notificadas en la población trasplantada, diarrea grave en la población con enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Colestasis
	Raras	Lesiones hepáticas potencialmente mortales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Alopecia
	Frecuencia no conocida	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), fotosensibilidad
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Prueba de función hepática anormal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Los pacientes que reciben azatioprina sola o en combinación con otros inmunosupresores, en particular corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluidas infecciones graves o atípicas, y reactivación con VZV, hepatitis B y otros agentes infecciosos.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

El riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin y otras neoplasias malignas, en particular cánceres de piel (melanoma y no melanomas), sarcomas (Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ, aumenta en pacientes que reciben inmunosupresores, particularmente en los receptores de trasplantes que reciben un tratamiento agresivo y dicha terapia debe mantenerse en los niveles efectivos más bajos. El mayor riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin en pacientes con artritis reumatoide inmunosuprimida en comparación con la población general parece estar relacionado, al menos en parte, con la enfermedad en sí.

Ha habido informes raros de leucemia mieloide aguda y mielodisplasia (algunos en asociación con anomalías cromosómicas).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

La azatioprina puede estar asociada con una depresión de la función de la médula ósea relacionada con la dosis, generalmente reversible, que se expresa con mayor frecuencia como leucopenia, pero también a veces como anemia y trombocitopenia y raramente como

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Éstos ocurren particularmente en pacientes predispuestos a la mielotoxicidad, como aquellos con deficiencia de TPMT e insuficiencia renal o hepática y en pacientes que no logran reducir la dosis de azatioprina cuando reciben terapia concomitante con alopurinol.

Se han producido aumentos reversibles relacionados con la dosis en el volumen corpuscular medio y el contenido de hemoglobina de los glóbulos rojos en asociación con el tratamiento con azatioprina. También se han observado cambios megaloblásticos en la médula ósea, pero la anemia megaloblástica grave y la hipoplasia eritroide son raras.

Trastornos del sistema inmunológico

Ocasionalmente se han descrito varios síndromes clínicos diferentes, que parecen ser manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad, después de la administración de tabletas e inyecciones de azatioprina. Las características clínicas incluyen malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, exantema, erupción cutánea, eritema nodoso, vasculitis, mialgia, artralgia, hipotensión, disfunción renal, disfunción hepática y colestasis (ver Trastornos hepatobiliares).

En muchos casos, la reexposición ha confirmado una asociación con azatioprina. La retirada inmediata de azatioprina y la instauración de soporte circulatorio cuando fue apropiado han conducido a la recuperación en la mayoría de los casos.

Otra patología subyacente marcada ha contribuido a las muy raras muertes notificadas.

Después de una reacción de hipersensibilidad a las tabletas y la inyección de azatioprina, se debe considerar cuidadosamente la necesidad de una administración continuada de forma individual.

Trastornos gastrointestinales

Algunos pacientes experimentan náuseas cuando se les administra azatioprina por primera vez. Con la administración oral, las náuseas parecen aliviarse administrando las tabletas después de las comidas. Sin embargo, la administración de tabletas de azatioprina después de las comidas puede reducir la absorción oral, por lo que se debe considerar la monitorización de la eficacia terapéutica después de la administración de esta forma.

Se han descrito complicaciones graves, como colitis, diverticulitis y perforación intestinal, en receptores de trasplantes que reciben terapia inmunosupresora. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida y los corticosteroides en dosis altas pueden estar implicados. En pacientes tratados con azatioprina por enfermedad inflamatoria intestinal se han notificado casos de diarrea grave que reaparece tras la

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reexposición. Al tratar a estos pacientes, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que la exacerbación de los síntomas esté relacionada con el medicamento.

Se ha informado de pancreatitis en un pequeño porcentaje de pacientes en terapia con azatioprina, particularmente en pacientes con trasplante renal y aquellos diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal. Existen dificultades para relacionar la pancreatitis con la administración de un fármaco en particular, aunque la reexposición ha confirmado una asociación con azatioprina en ocasiones.

Trastornos hepatobiliares

En ocasiones se han notificado casos de colestasis y deterioro de la función hepática en asociación con el tratamiento con azatioprina y, por lo general, son reversibles al suspender el tratamiento. Esto puede estar asociado con síntomas de una reacción de hipersensibilidad (ver Trastornos del sistema inmunológico).

Se ha descrito un daño hepático raro, pero potencialmente mortal, asociado con la administración crónica de azatioprina principalmente en pacientes trasplantados. Los hallazgos histológicos incluyen dilatación sinusoidal, peliosis hepática, enfermedad venooclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. En algunos casos, la abstinencia de azatioprina ha resultado en una mejora temporal o permanente de la histología y los síntomas del hígado.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La caída del cabello se ha descrito en varias ocasiones en pacientes que reciben azatioprina y otros agentes inmunosupresores. En muchos casos, la afección se resolvió espontáneamente a pesar de continuar con la terapia.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@aspenlatam.com.

Nuevas interacciones

Alimentos, leche y productos lácteos

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración de azatioprina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica, pero es poco probable que esto tenga importancia clínica. Por lo tanto, la azatioprina se puede tomar con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza la 6 - mercaptopurina y, por tanto, podría dar lugar a concentraciones plasmáticas reducidas de 6 – mercaptopurina.

Vacunas

La actividad inmunosupresora de la azatioprina podría resultar en una respuesta atípica y potencialmente perjudicial a las vacunas vivas. Por tanto, se recomienda que los pacientes no reciban vacunas vivas hasta al menos 3 meses después del final de su tratamiento con azatioprina.

Es probable que haya una respuesta disminuida a las vacunas inactivadas y se ha observado una respuesta de este tipo a la vacuna contra la hepatitis B entre los pacientes tratados con una combinación de azatioprina y corticosteroides.

Un pequeño estudio clínico ha indicado que las dosis terapéuticas estándar de azatioprina no afectan negativamente la respuesta a la vacuna antineumocócica polivalente, según se evalúa sobre la base de la concentración media de anticuerpos específicos anticapsulares.

Efecto de medicamentos concomitantes sobre azatioprina

Ribavirina La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), lo que conduce a una menor producción de nucleótidos activos de 6-tioguanina. Se ha notificado mielosupresión grave tras la administración concomitante de azatioprina y ribavirina; por lo tanto, no se recomienda la coadministración.

Agentes citostáticos / mielosupresores

Siempre que sea posible, debe evitarse la administración concomitante de agentes citostáticos o medicamentos que puedan tener un efecto mielosupresor, como la penicilamina. Existen informes clínicos contradictorios de interacciones, que dan lugar a anomalías hematológicas graves, entre azatioprina y cotrimoxazol.

Ha habido informes de casos que sugieren que pueden desarrollarse anomalías hematológicas debido a la administración concomitante de azatioprina e inhibidores de la ECA.

Se ha sugerido que la cimetidina y la indometacina pueden tener efectos mielosupresores que pueden potenciarse con la administración concomitante de azatioprina.

Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa

La actividad de la xantina oxidasa es inhibida por alopurinol, oxipurinol y tiopurinol, lo que da como resultado una conversión reducida del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo en ácido 6-tiurico biológicamente inactivo.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se administra alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol concomitantemente con 6-mercaptopurina o azatioprina, la dosis de 6-mercaptopurina y azatioprina debe reducirse al 25% de la dosis original.

Según datos no clínicos, otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden prolongar la actividad de la azatioprina, lo que posiblemente produzca una mayor supresión de la médula ósea. No se recomienda la administración concomitante ya que los datos son insuficientes para determinar una reducción adecuada de la dosis de azatioprina.

Aminosalicilato

Existe evidencia in vitro e in vivo de que los derivados de aminosalicilato (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por lo tanto, puede ser necesario considerar dosis más bajas de azatioprina cuando se administran concomitantemente con derivados de aminosalicilato.

Metotrexato

El metotrexato (20 mg/m² por vía oral) aumentó el AUC de 6-mercaptopurina en aproximadamente un 31% y el metotrexato (2 o 5 g/m² por vía intravenosa) aumentó el AUC de 6-mercaptopurina en un 69 y 93%, respectivamente. Por lo tanto, cuando se administra azatioprina concomitantemente con metotrexato en dosis altas, la dosis debe ajustarse para mantener un recuento adecuado de glóbulos blancos.

Infliximab

Se ha observado una interacción entre azatioprina e infliximab. Los pacientes que recibieron azatioprina en curso experimentaron aumentos transitorios en los niveles de 6-TGN (nucleótido de 6-tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y una disminución en el recuento medio de leucocitos en las primeras semanas después de la infusión de infliximab, que volvieron a los niveles anteriores después de 3 meses.

Agentes bloqueantes neuromusculares

Existe evidencia clínica de que la azatioprina antagoniza el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes. Los datos experimentales confirman que la azatioprina revierte el bloqueo neuromuscular producido por los agentes no despolarizantes (como la tubocurarina) y muestran que la azatioprina potencia el bloqueo neuromuscular producido por los agentes despolarizantes, como la succinilcolina. Existe una variación considerable en la potencia de esta interacción.

Efecto de la azatioprina sobre otros medicamentos

Anticoagulantes

Se ha informado de inhibición del efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol cuando se administran concomitantemente con azatioprina; por lo tanto, pueden ser

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



necesarias dosis más altas del anticoagulante. Se recomienda que las pruebas de coagulación se controlen de cerca cuando se administren anticoagulantes al mismo tiempo que azatioprina.

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

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. TECENTRIQ®

Expediente : 20145962
Radicado : 20201168854
Fecha : 20/09/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
Cada vial de 20ml contiene 1200mg de atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

TECENTRIQ® (Atezolizumab), en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

TECENTRIQ® en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

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

- Modificación de indicaciones

Nuevas indicaciones

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM (carcinoma pulmonar no microcítico) no epidermoide metastásico sin mutación de EGFR ni translocación de ALK.

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 considerando los resultados del estudio IMPOWER-130 y las diferencias favorables en los desenlaces de sobrevida global y sobrevida libre de progresión para el producto de la referencia en combinación con quimioterapia versus quimioterapia, así como el perfil de efectos adversos y análisis de calidad de vida similar al comparador, la Sala recomienda aprobar la modificación de indicación solicitada *“...en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM (carcinoma pulmonar no microcítico) no epidermoide metastásico sin mutación de EGFR ni translocación de ALK”, para el producto de la referencia, con la siguiente información:*

- Modificación de indicaciones

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas indicaciones

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

TECENTRIQ®, en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM (carcinoma pulmonar no microcítico) no epidermoide metastásico sin mutación de EGFR ni translocación de ALK.

3.4.2.2 NUCALA 100 MG POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20109771
Radicado : 20191121679 / 20201069212 / 20211199767
Fecha : 30/09/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 100 mg de Mepolizumab

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

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.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a mepolizumab o cualquiera de los excipientes.

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021042491 del 24 de septiembre de 2021, en el sentido de:

- Revocar el artículo 2 de la Resolución 2021042491 del 24 de septiembre de 2021 y en su lugar se apruebe la modificación de indicaciones, dosificación, grupo etario, reacciones adversas y solicitud de aprobación de Información para Prescribir e Inserto versión GDS 11/IPI 11 de 10 de octubre de 2018, solicitados a través del radicado inicial 20191121679 de 27 de junio de 2019, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora insiste en la necesidad de más información sobre la eficacia y la seguridad de Mepolizumab a corto y largo plazo, especialmente en la población de niños, teniendo en cuenta los argumentos mencionados en cuanto al comportamiento diferente de la enfermedad en este grupo etario y los efectos sobre el sistema inmunológico y su impacto en la frecuencia de las infecciones especialmente respiratorias; la Sala considera inapropiado hacer extrapolaciones con base en modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos en reducido número de muestra para justificar una indicación terapéutica.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar el recurso de reposición.

3.4.2.3. TECENTRIQ®

Expediente : 20145962
Radicado : 20201256457
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
Cada vial de 20ml contiene 1200mg de atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab. TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

TECENTRIQ® (Atezolizumab), en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

TECENTRIQ® en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación

Nuevas indicaciones

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con PNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

TECENTRIQ® en combinación con nab-paclitaxel y quimioterapia antraciclínica, está indicado para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (CMTN) temprano o localmente avanzado.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación:

CMTN localmente avanzado o incipiente

Tecentriq en combinación con quimioterapia

En el contexto del tratamiento neoadyuvante, Tecentriq se administra según su esquema posológico mediante infusión i.v. en combinación con quimioterapia. El esquema de quimioterapia consiste en la administración secuencial de nab-paclitaxel (125 mg/m² mediante infusión i.v. administrada una vez por semana hasta completar 12 dosis) y una combinación de antraciclina + ciclofosfamida (mediante infusión i.v. administrada una vez cada 2 semanas hasta completar 4 dosis).

Duración del tratamiento

Tecentriq debe administrarse con quimioterapia, como parte de un esquema terapéutico completo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega como soporte clínico resultados del estudio IMpassion 031 aun en curso en el que el producto de la referencia adicionado a la quimioterapia estándar se compara con la quimioterapia estándar en el ámbito de la neoadyuvancia arrojando resultados favorables en el desenlace respuesta patológica completa. No obstante, aún son inmaduros los desenlaces que la Sala considera importantes para establecer el real balance beneficio riesgo del producto tales como supervivencia sin evento (SVSE), supervivencia sin cáncer (SVSC) y supervivencia global (SG). Adicionalmente, el interesado no allega análisis de calidad de vida. Así mismo, la Sala identificó el estudio NCT02620280 en el que también se comparó atezolizumab versus placebo en adyuvancia en mujeres con cáncer de seno triple negativo en el cual no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable respuesta patológica completa y se esperan los resultados en la variable sobrevida libre de evento a 5 años, lo que algunos expertos consideran indicio de que la respuesta patológica completa no es una variable subrogada adecuada. Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información más actualizada del estudio IMpassion 031 en el que incluya resultados de variables de relevancia clínica, entre ellas la evaluación de calidad de vida.

3.4.2.4. VSIQQ® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20176806
Radicado : 20211253499
Fecha : 29/11/2022

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 120 mg de Brolucizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Brolucizumab está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o presunta.
- Inflamación intraocular activa.

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 y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto, IPP e Información sucinta versión 1.6 2021-PSB/GLC-1236-e & 2021-PSB/GLC-1237-s

Nuevas 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

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





DMAEn

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

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 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

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 riego 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

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 brolucizumab; 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 brolucizumab 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

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

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

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 «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).

Acta No. 11 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

La incidencia de anticuerpos antibrolucizumábicos antes del tratamiento fue del 64%. Después de la administración de Vsiqq durante 52 semanas, se detectaron anticuerpos antibrolucizumábicos secundarios al tratamiento en el 12-18% de los pacientes.

En la DMAEn y el EMD, la presencia de anticuerpos antibrolucizumábicos 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).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita ampliación de indicación “...edema macular diabético (EMD)”, para brolucizumab. Presenta

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



como soporte clínico dos estudios en desarrollo B2301 (Kestrel) y B2302 (KITE) en los que se evaluó no inferioridad en comparación con aflibercept; en el estudio B2301 no se demostró no inferioridad para la dosis de 3 mg, se encontró no inferioridad con un margen de 4 letras de ganancias en agudeza visual corregida para la dosis de 6 mg; se encontró una tendencia a un mayor número de eventos adversos inflamatorios intraoculares retinianos en quienes recibieron brolucizumab. La Sala recomienda requerir al interesado para 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 brolucizumab.

3.4.2.5. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20211254576
Fecha : 30/11/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

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

KEYTRUDA (pembrolizumab) 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.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 SCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer 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 microsatelital (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Cáncer Esofágico

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

Carcinoma de células renales

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

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Linfoma de Hodgkin Clásico

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL por sus siglas en inglés) recidivante o refractario.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron keytruda. reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. en los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

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

Neumonitis mediada inmunológicamente

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

Colitis mediada inmunológicamente

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Hepatitis mediada inmunológicamente

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

Nefritis mediada inmunológicamente

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

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

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

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

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. el hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). en otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda. el tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con keytruda. considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC cuando keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de alt y ast en pacientes con ccr avanzado. monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona en dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. no se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. en caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 032021b fecha de revisión 16-noviembre-2021
- Información para Prescribir versión 032021b fecha de revisión 16-noviembre-2021

Nuevas indicaciones

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

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

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) 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.

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Linfoma de Hodgkin clásico (cHL)

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 (HSCT) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el HSCT 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

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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 microsatelital (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Carcinoma de células renales

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

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado

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.

Nueva dosificación y grupo etario

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello, Cáncer Esofágico o Cáncer Colorrectal. Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC localmente avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 [ver Estudios Clínicos (9)]. 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

Acta No. 11 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) [ver Estudios clínicos (9)] 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 CCR 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 [ver Estudios Clínicos (9)].

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas [ver Advertencias y Precauciones (4)]

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

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

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

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

Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
 - Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
 - Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
 - Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
 - Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
 - No congelar la solución para infusión.
 - El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



filtro de 0.2 a 5 μ m, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.

- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.”

Nuevas reacciones adversas

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

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones (4)]: Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. †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%. 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 KEYNOTE204 (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).

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%).

La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses).

El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

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

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses).

La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%).

La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses).

La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o		Ipilimumab 3 mg/Kg cada	
	3 semanas n=555		3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)



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

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

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

Melanoma Resecado

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Terapia Combinada

La tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

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

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)



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

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

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), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia 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

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 ZCXTabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

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 "

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

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.

Cáncer de Mama Triple Negativo

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%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$) 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 y quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron:

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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%).

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 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 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. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE775.

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 Doxorrubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
Eventos Adversos*	Todos los Grados† (%)	Grado 3- 4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	45	8†	21	0.5
Análisis				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	33	5	28	3.1
Astenia	24	6	24	3.9
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	31	1.7	8	0
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	29	5	2.8	0.3
Infecciones				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	23	0	0.5	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo- plantar	21	2.7	0.8	0

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



* 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.

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, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) 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%).

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 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.”; presenta como

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



soporte el estudio KEYNOTE 042 que incluyó 1275 pacientes con un seguimiento de 4 años, en el que se comparó pembrolizumab con quimioterapia escogida por el investigador. Como principales resultados de eficacia se encontró reducción en el riesgo de muerte según la expresión de PD-L1 así:

- $\geq 50\%$ reducción de 31% (HR 0,69 IC95% 0,56-0,85, p0,0003 para OS).
- $\geq 20\%$ reducción de 23% (HR 0,77 IC95% 0,64-0,92, p0,0020 para OS).
- $\geq 1\%$ reducción de 19% (HR 0,81 IC95% 0,71-0,93, p0,0018 para OS).

En pacientes con expresión PDL1 de 1 a 49% no hay diferencias significativas en la sobrevida global: 13.4 versus 12.1 meses, HR:0,92 (IC95% 0,77 – 1.11). La gráfica de Kaplan- Meier sugiere que en pacientes con expresión de PDL1 entre >1 y $<50\%$ hay una tendencia a mayor mortalidad durante los primeros meses de tratamiento con pembrolizumab.

Adicionalmente, llama la atención que no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida libre de progresión ni en la tasa de respuesta objetiva.

Por lo anterior, la Sala considera que hay incertidumbre sobre el real beneficio en pacientes con PDL1 $<50\%$ y recomienda requerir al interesado para que allegue información desagregada de sobrevida global en pacientes con expresión de PDL1 entre >1 y $<50\%$. Así mismo, solicita al interesado que explique la falta de correlación entre los resultados de sobrevida global con los de sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. OPDIVO® 100 mg/10 mL

Expediente : 20091924
Radicado : 20211191147
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de 10 mL contiene 100 mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Contraindicaciones:

OPDIVO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Precauciones y advertencias:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4,4% (24/547) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fue de 2,6 meses (rango: 8 días a 9,2 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en 2,0% y el 1,6% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 4 días a 3,2 meses). Aproximadamente el 8% de los pacientes requirió la adición de infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 79% de los pacientes sin recurrencia de la neumonitis después del reinicio de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Se ha reportado infección/reactivación de citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune refractaria a los corticosteroides. En casos de colitis refractaria a los corticosteroides, considerar una repetición de las pruebas de detección de infecciones para descartar etiologías alternativas. En la colitis mediada por la respuesta inmune refractaria a los corticosteroides, se debe considerar la adición de un agente inmunosupresor alternativo a la terapia con corticosteroides, o el reemplazo de la terapia con corticosteroides, si se excluyen otras causas. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO. Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 10% (52/547) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,7 meses (rango: 2 días a 19,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3,5% y el 4,2% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 83% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 27 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirió la adición de infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 89% de los pacientes. Dos pacientes tuvieron recurrencia de la colitis después del reinicio de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anormalidades en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 7% (38/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2 meses (rango: 14 días a 26,8 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3,7% y el 3,1% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una mediana de 1,0 mes (rango: 1 día a 4,0 meses). Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune requirieron que se agregara ácido micofenólico a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 87% de los pacientes sin recurrencia de la hepatitis después del reinicio de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipofisitis en el 4,6% (25/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 1,3 meses a 7,3 meses). La hipofisitis provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 72% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 60% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 10 días (rango: 1 día a 1,6 meses).

Insuficiencia adrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes. Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo insuficiencia adrenal en el 7% (41/547) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,4 meses (rango: 2,0 meses a 22,3 meses). La insuficiencia adrenal provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,3% y el 2,0% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 93% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 18% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 5,6 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (119/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,2 meses (rango: 1 día a 21,4 meses). Aproximadamente el 76% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 31% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (66/547) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 6 días a 14,2 meses). Aproximadamente el 14% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, y el 3% recibió carbimazol. Se produjo la resolución en el 85% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo diabetes en el 2,7% (15/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,2 meses (rango: 19 días a 16,8 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el 33% de los pacientes y se discontinuó permanentemente en el 20% de los pacientes que desarrollaron diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina $\geq$ Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 4,6% (25/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). La nefritis y la disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,1% y 2,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 76% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 15 días (rango: 1 día a 5,9 meses). Se produjo la resolución completa en el 64% de los pacientes. Un paciente tuvo recurrencia de nefritis o disfunción renal luego del reinicio de OPDIVO con ipilimumab.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 16% (90/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 20,9 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 2,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 19% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 25 días (rango: 1 día a 23,1 meses). Se produjo la resolución completa en el 64% de los pacientes. Aproximadamente el 3,6% de los pacientes que reanudaron OPDIVO e ipilimumab después de la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo encefalitis en un paciente (0,2%) que recibió OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas luego de 1,7 meses de exposición.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo encefalitis en un paciente (0,2%) que recibió OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas luego de aproximadamente 4 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), disfunción motriz, vasculitis, anemia aplásica, pericarditis, y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones a la infusión

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% de los pacientes (10/407).

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes.

Complicaciones de 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 embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

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.

Reacciones adversas:

- Neumonitis mediada por la respuesta inmune
- Colitis mediada por la respuesta inmune
- Hepatitis mediada por la respuesta inmune
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune
- Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune
- Encefalitis mediada por la respuesta inmune
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune
- Reacciones a la infusión
- Complicaciones del HSCT alogénico

Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con OPDIVO.

Vía de administración: Infusión intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada para melanoma irresecable o metastásico

Monoterapia

La dosis recomendada de OPDIVO, como monoterapia es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO con ipilimumab

La dosis recomendada de OPDIVO es de 1 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida de 3 mg/kg de ipilimumab administrado como infusión intravenosa durante 90 minutos, el mismo día, cada 3 semanas por un máximo de 4 dosis o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Luego de completar 4 dosis de la combinación la dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de OPDIVO, es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Leer la Información Completa sobre Prescripción para ipilimumab antes de iniciar tratamiento.

Dosis recomendada para el tratamiento adyuvante del melanoma

La dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable por no más de 1 año.

Dosis recomendada para NSCLC

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para RCC

La dosis recomendada de OPDIVO como monoterapia es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Con ipilimumab

La dosis recomendada de OPDIVO en combinación con ipilimumab es OPDIVO 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos, el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Luego de completar 4 dosis de la combinación, la dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de OPDIVO, es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Remítase a la Información Completa sobre Prescripción de ipilimumab antes de iniciar tratamiento.

Dosis recomendada para SCCHN

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis recomendada

Las recomendaciones para modificar la dosis de OPDIVO se proporcionan en la Tabla 1. Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, si se suspende OPDIVO, también se debe suspender ipilimumab. Véase la Información Completa de Prescripción de ipilimumab para obtener las modificaciones de dosis recomendadas.

No hay modificaciones de dosis recomendadas para hipotiroidismo o hipertiroidismo. Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1371268 A1 de Septiembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20211191147
- Información para prescribir versión 1371268 A1 de Septiembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20211191147

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

3.6.2 TRULICITY® 0.75 mg/0,5 mL

Expediente : 20091274
Radicado : 20201184050 / 20211193998/
Fecha : 23/09/2021
Interesado : Eli Lilly & Company

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Composición:

Cada 0.5 mL contiene 0.75 mg de Dulaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa- Cuantitativa.

Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Deshidratación

En pacientes tratado con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

Pancreatitis aguda

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es limitada.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dulaglutida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dulaglutida durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si dulaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en los lactantes. No se debe emplear dulaglutida durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de dulaglutida sobre la fertilidad en humanos. En ratas no se produjeron efectos directos en el apareamiento o la fertilidad tras el tratamiento con dulaglutida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La influencia de TRULICITY® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa TRULICITY® en combinación con sulfonilurea o insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales.

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso post-comercialización de dulaglutida.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4- 6 semanas.

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 según los procedimientos locales vigentes.

Interacciones:

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dulaglutida se debe utilizar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos orales que requieran una absorción gastrointestinal rápida. Para algunas formulaciones de liberación prolongada, la exposición a este tipo de fármacos puede verse ligeramente aumentada debido a una mayor liberación como consecuencia de un periodo de tiempo prolongado en el estómago.

Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la C_{max} de paracetamol del 36% y del 50% respectivamente y la mediana del t_{max} se produjo más tarde (3 y 4 horas respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC (0-12), C_{max} ni t_{max} de paracetamol.

No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

Atorvastatina

La C_{max} y AUC (0-∞) de atorvastatina y su metabolito mayor o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de t_{1/2} de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

Digoxina

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global (AUC_T) y t_{max} de digoxina. C_{max} disminuyó hasta un 22%. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o C_{max} de lisinopril. Los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el t_{max} de lisinopril. Cuando una dosis única de dulaglutida se administró con metoprolol, el AUC y C_{max} de metoprolol aumentaron un 19% y 32% respectivamente. Aunque el t_{max} de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo.

Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C_{max} del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras una administración con dulaglutida; C_{max} del enantiómero S de warfarina disminuyó un 22%. AUCINR aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR $_{max}$ por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (tINR $_{max}$) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t_{max} de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg / etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en C_{max} del 26% y 13% y retrasos en el t_{max} de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

Metformina

Tras la administración de múltiples dosis de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del AUC_T de

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



metformina de hasta un 15% y un descenso de Cmax de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en tmax. Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de dulaglutida, el AUC (0- ∞) y Cmax de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El tmax de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80% de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y Cmax en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de tmax aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4 (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana. Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso de TRULICITY® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con TRULICITY® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 mL/min/1,73 m²].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello TRULICITY® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

TRULICITY® está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible si faltan 3 días (72 horas) o más para la siguiente dosis programada. Si faltan menos de 3 días (72 horas) para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 horas) antes o más.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009072 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020) allegado mediante radicado No. 20201184050
- Información para prescribir CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020) allegado mediante radicado No. 20201184050
- Instructivo de uso CDL30MAR2017 PTC v1.0 (13Jul19) allegado mediante radicado No. 20201184050

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.6.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Cada 0.5 mL contiene 0.75 mg de Dulaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa- Cuantitativa.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulín dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post- comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Deshidratación

En pacientes tratado con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es limitada.

Contenido en sodio

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dulaglutida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dulaglutida durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si dulaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en los lactantes. No se debe emplear dulaglutida durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de dulaglutida sobre la fertilidad en humanos. En ratas no se produjeron efectos directos en el apareamiento o la fertilidad tras el tratamiento con dulaglutida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TRULICITY® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa TRULICITY® en combinación con sulfonilurea o insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III,

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones post-comercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año.

La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardiaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales.

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso postcomercialización de dulaglutida.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4- 6 semanas.

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 según los procedimientos locales vigentes.

Interacciones:

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dulaglutida se debe utilizar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos orales

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que requieran una absorción gastrointestinal rápida. Para algunas formulaciones de liberación prolongada, la exposición a este tipo de fármacos puede verse ligeramente aumentada debido a una mayor liberación como consecuencia de un periodo de tiempo prolongado en el estómago.

Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la Cmax de paracetamol del 36% y del 50% respectivamente y la mediana del tmax se produjo más tarde (3 y 4 horas respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC (0-12), Cmax ni tmax de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

Atorvastatina

La Cmax y AUC (0-∞) de atorvastatina y su metabolito mayor o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de t1/2 de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global (AUC_T) y tmax de digoxina. Cmax disminuyó hasta un 22%. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o Cmax de lisinopril. Los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el tmax de lisinopril. Cuando una dosis única de dulaglutida se administró con metoprolol, el AUC y Cmax de metoprolol aumentaron un 19% y 32% respectivamente. Aunque el tmax de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C_{max} del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras una administración con dulaglutida; C_{max} del enantiómero S de warfarina disminuyó un 22%. AUC_{INR} aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR_{max} por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (tINR_{max}) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t_{max} de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestinato 0,18 mg / etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en C_{max} del 26% y 13% y retrasos en el t_{max} de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

Metformina

Tras la administración de múltiples dosis de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del AUC_T de metformina de hasta un 15% y un descenso de C_{max} de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en t_{max}. Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de dulaglutida, el AUC (0-τ) y C_{max} de sitagliptina descendieron en aproximadamente

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El tmax de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80% de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y Cmax en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de tmax aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4 (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana. Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de TRULICITY® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con TRULICITY® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina. **Pacientes de edad avanzada**

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

Acta No. 11 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 mL/min/1,73 m²].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello TRULICITY® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

TRULICITY® está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible si faltan 3 días (72 horas) o más para la siguiente dosis programada. Si faltan menos de 3 días (72 horas) para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 horas) antes o más.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10
ATC dulaglutide A10BJ05.

Aclarar la Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10 en el sentido de la presentación, la cual no corresponde a solución oral sino a solución inyectable.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020), la información para prescribir CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020) y el

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



instructivo de uso CDL30MAR2017 PTC v1.0 (13Jul19) allegados mediante radicado No. 20201184050.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6 del producto TRULICITY 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.

3.6.3. CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 20211193295
Fecha : 23/09/2021
Interesado : UCB PHARMA SA

Composición:

Cada vial con 1mL de solución contiene 200mg certolizumab pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis Psoriásica

Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Enfermedad de Crohn

Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placas

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa y que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas.

Insuficiencia cardiaca moderada a severa (clases III/IV según la clasificación de la NHYA).

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

Infecciones Serias

Con el uso de bloqueadores del TNF se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros patógenos oportunistas, los cuales incluyen aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No inicie el tratamiento con Cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con Cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de Cimzia si un paciente desarrolla una infección grave. Tenga precaución cuando considere el uso de Cimzia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o de infecciones oportunistas, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con Cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con Cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Tuberculosis

Como se ha observado con otros antagonistas del TNF, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extrapulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron Cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con Cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con Cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con Cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guérin) previa. Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado o han viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con Cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la infección de tuberculosis, y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben Cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del Virus de la Hepatitis B(VHB)

Ha ocurrido reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluyendo Cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, ha sido fatal. La mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se deben realizar pruebas de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del VHB que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren de tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del TNF después de controlar la reactivación del VHB, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con Cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Neoplasias

No se conoce el papel potencial de los antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En los estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del TNF, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con Cimzia en estos pacientes. Los pacientes con Artritis Reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma. De manera similar, los pacientes con enfermedad de Crohn u otras enfermedades que requieran de la exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar linfoma, aún en ausencia de la terapia con antagonistas del TNF.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del TNF (inicio de la terapia <18 años de edad), de los cuales Cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. Cimziano está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepato esplénico de las células T (HSTCL, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células T que tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal. La mayoría de los casos de antagonistas del TNF reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF en el momento o previo al diagnóstico.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Se recomiendan exámenes periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del TNF en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) así como el inicio de nuevos casos de ICC con los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con ICC tratados con otros antagonistas del TNF, se observó empeoramiento de la ICC e incremento en la mortalidad debido a ICC. Se debe tener precaución cuando se utilice Cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca y vigilarlos cuidadosamente.

Reacciones de Hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de Cimzia e iniciar la terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos del uso de Cimzia en pacientes

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que han experimentado una severa reacción de hipersensibilidad a la terapia con otros antagonistas del TNF; en estos pacientes se debe tener precaución.

Sensibilidad al látex

La cubierta de la aguja dentro de la tapa removible de la jeringa prellenada de Cimzia®, contiene 7% de un derivado de látex de hule natural (ver sección 15). La cubierta de la aguja no entra en contacto directo con el paciente ni con quien administra la inyección. Sin embargo, no se puede descartar por completo un riesgo potencial para los individuos sensibles al látex.

Reacciones Neurológicas

El uso de antagonistas del TNF se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución al considerar el uso de Cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo trastornos convulsivos, neuritis de los nervios craneales, neuropatía periférica y mielitis transversa en pacientes tratados con Cimzia; la relación causal con Cimzia permanece poco clara.

Reacciones Hematológicas

En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del TNF. De forma poco frecuente, se han reportado reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con Cimzia. La relación causal de estos eventos con Cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con Cimzia y que padecen o tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Cimzia.

Uso con Fármacos Biológicos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMES Biológicos)

En estudios clínicos se observaron infecciones severas con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept sólo. También se observó un riesgo mayor de infección con el uso combinado de los antagonistas del TNF, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de Cimzia en estas

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cimzia en combinación con otros FARMES biológicos.

Autoinmunidad

El tratamiento con Cimzia puede resultar en la formación de autoanticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. También se han reportado casos raros de sarcoidosis. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes al síndrome tipo lupus o sarcoidosis después de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe suspender el tratamiento.

Inmunizaciones

Los pacientes en tratamiento con Cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de vacunas vivas o vivas atenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a las vacunas o la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas vivas en pacientes que reciben Cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas atenuadas concomitantemente con Cimzia.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los grupos de tratamiento con Cimzia y con placebo al aplicar la vacuna neumococcica polisacárida y la vacuna de la influenza de forma simultánea con Cimzia. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con Cimzia y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron Cimzia y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron Cimzia sólo. Se desconoce la significancia clínica de esto. Cimziano suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

Inmunosupresión

Debido a que el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) interviene en el proceso de inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con Cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente entendido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La influencia de Cimzia® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos (incluyendo vértigo, alteraciones de la visión y fatiga) tras la administración de Cimzia®.

Restricciones de uso durante la fertilidad, el embarazo y la lactancia

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Mujeres en edad fértil y Embarazo

Se llevó a cabo un análisis en más de 470 embarazos reportados de forma prospectiva, la mayoría provenientes de vigilancia post-comercialización, la mayor parte se expusieron a Cimzia durante el primer trimestre. Aunque estos datos se deben interpretar con precaución debido a limitaciones tales como información incompleta y notificación insuficiente, estos no indican un riesgo aumentado de defectos mayores en el nacimiento u otros resultados adversos del embarazo. Los estudios farmacocinéticos clínicos en mujeres expuestas durante el tercer trimestre no han mostrado la transferencia placentaria mínima de certolizumab pegol de la madre al niño. El uso de Cimzia se puede considerar en la planeación y durante el embarazo, si es necesario algún tratamiento anti-TNF.

•Datos clínicos

En un estudio clínico multicéntrico, se prescribió Cimzia a 16 mujeres a una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas durante el embarazo. La última dosis de Cimzia se administró en promedio 11 días antes del parto (rango de 1 – 27 días). Se midió la concentración de certolizumab pegol en plasma en muestras de las madres y de los infantes utilizando un ensayo específico y sensible con un Límite de Cuantificación Menor (LCM) de 0.032 µg/mL. Las concentraciones plasmáticas del certolizumab pegol medidas en las madres en el parto (rango: 4.96 -49.4 µg/mL) fueron consistentes con las concentraciones plasmáticas observadas en las mujeres no embarazadas en el estudio RA-1. Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol medidas en 14 infantes en el nacimiento estuvieron por debajo del límite de cuantificación (DLC) en 13 muestras; una fue de 0.042 µg/mL con una proporción plasmática infante/madre en el nacimiento de 0.09%. En la Semana 4 y Semana 8, todas las concentraciones de los infantes fueron DLC. La concentración plasmática del PEG total en los cordones umbilicales en el nacimiento fue DLC para 14 de las 15 muestras. En un estudio clínico independiente en 10 pacientes con la Enfermedad de Crohn tratados con Cimzia, utilizando un ensayo menos específico y sensible, las concentraciones de certolizumab pegol se midieron en la sangre materna, así como en el cordón y en la sangre del infante (n = 12) el día del nacimiento. Las concentraciones de certolizumab pegol fueron muy bajas en la sangre del cordón (< 0.41 [DLC] –1.66 µg/mL) y en la sangre del infante (< 0.41 –1.58 µg/mL) en comparación a los niveles sanguíneos maternos (1.87 –59.57 µg/mL). Las concentraciones del PEG estuvieron por debajo del LCM en todas las muestras sanguíneas del cordón y del infante.

•Resultados prospectivos de embarazo

Al mes de septiembre de 2016, se habían reportado 474 embarazos prospectivos con un resultado conocido en las mujeres expuestas a Cimzia provenientes de los estudios clínicos y la vigilancia post-comercialización. Se expusieron trescientas noventa y un mujeres embarazadas a Cimzia durante el primer trimestre. De estos 474 embarazos prospectivos, 405 (85%) tuvieron como resultado nacimientos vivos, 40 (8%) fueron abortos espontáneos y 25 (5%) se reportaron como abortos inducidos; cuatro embarazos resultaron en mortinatos. Se reportaron ocho (2%) defectos mayores en el nacimiento de forma

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prospectiva entre los 405 nacimientos vivos sin un patrón discernible en las malformaciones reportadas. Una anomalía fetal observada vía ultrasonido resultó en un aborto inducido. En la población en general en la UE, los antecedentes de riesgos estimados de defectos mayores en el nacimiento y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos son del 2–3%, y 10–25%, respectivamente.

•Consideraciones clínicas

Riesgo Materno y/o Embrio/Fetal Asociado a la Enfermedad Los datos publicados sugieren que el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn se correlaciona con la actividad de la enfermedad materna y que la enfermedad activa aumenta el riesgo de resultados adversos del embarazo, incluyendo pérdida fetal, parto pre-término (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso natal (< 2500 g) y tamaño pequeño para la edad gestacional en el nacimiento.

Reacciones Adversas Fetales / Neonatales

Los antagonistas TNF administrados durante el embarazo pueden afectar las respuestas inmunes normales en el recién nacido. Se desconoce la importancia clínica de los niveles DLC o bajo para los infantes expuestos en el útero. El riesgo teórico de la administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas a los infantes expuestos a Cimzia en el útero se debe ponderar contra los beneficios de aplicar las vacunas.

•Datos no clínicos

Los estudios en animales no revelaron evidencia de alteración en la fertilidad o daño al feto, sin embargo, estos son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva en humanos.

La transferencia placentaria activa de las IgGs está mediada por la parte Fc de un anticuerpo que se une al receptor Fc neonatal (FcRn). El certolizumab pegol está constituido únicamente de la parte Fab de un anticuerpo y no contiene una parte Fc. En estudios de reproducción en ratas, el cTN3γ1 (un anticuerpo completo sustituto del certolizumab incluyendo una parte Fc) se transfirió al feto durante la gestación. Sin embargo, no hubo una transferencia medible, o bien fue mínima, del cTN3 PF (el fragmento Fab' sustituto del certolizumab sin un Fc) hacia el feto cuando se le comparaba con las concentraciones plasmáticas maternas, demostrando la importancia de la transferencia placentaria del Fc.

También se han recolectado datos de soporte en un modelo de transferencia placentaria de circuito cerrado in vitro, en donde se encontró que las concentraciones del certolizumab pegol estaban por debajo o cercanas al nivel más bajo de cuantificación (LLOQ, por sus siglas en inglés) en el circuito fetal.

Lactancia

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio clínico multicéntrico en 17 mujeres en lactancia tratadas con Cimzia, no hubo o se observó una mínima transferencia del certolizumab pegol del plasma a la leche materna. La concentración más elevada medida en la leche en cualquier momento fue de < 1% de la concentración plasmática media de una dosis terapéutica de mantenimiento en adultos. Las muestras obtenidas de la leche materna en mujeres que tenían al menos 6 semanas postparto y habían recibido al menos 3 dosis consecutivas de Cimzia de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas, la preinyección (Día 0 del período de muestreo, día de la aplicación de la dosis de Cimzia), luego en los Días 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 (para la dosis de Cimzia 200 mg cada 2 semanas; con preinyección), y aproximadamente el Día 28 (para la dosis de Cimzia 400 mg cada 4 semanas; con preinyección). La concentración del certolizumab pegol estuvo por debajo del límite de cuantificación (< 0.032 µg/mL) en 77 (56%) de las 137 muestras de leche materna. La concentración del certolizumab pegol estuvo en rango por debajo del límite de cuantificación hasta un máximo de 0.0758 µg/mL. La mediana de la dosis diaria promedio estimada para infantes (ADID, por sus iniciales en inglés), la cual representa una cantidad promedio de certolizumab pegol que potencialmente el infante puede consumir diariamente durante el intervalo de aplicación de la dosis fue de 0.0035 mg/kg/día (rango: 0 -0.0104 mg/kg/día). Utilizando el ADID, se calculó el porcentaje de la dosis materna de Cimzia que llega al infante en un periodo típico de 24 horas, conocido como la dosis infantil relativa (RID); el RID estuvo en rango de 0.04% a 0.30% (< 10% se considera con poca probabilidad de representar una preocupación clínica). Los datos publicados sugieren que la exposición sistémica para un infante lactante se espera que sea baja debido a que el certolizumab pegol es una proteína que se degrada en el tracto gastrointestinal después de la administración oral, conduciendo a una biodisponibilidad absoluta esperada muy baja. Desde una perspectiva de seguridad, los 17 infantes en el estudio presentaron eventos clínicos similares a los de aquellos que ocurren en una población general de edad similar. En un estudio por separado, los niveles plasmáticos del certolizumab pegol se recolectaron 4 semanas después del nacimiento en 9 infantes que fueron amamantados exclusivamente o no exclusivamente por madres que estaban tomando Cimzia. La cantidad de certolizumab pegol medida estuvo DLC en todas las muestras plasmáticas de los infantes. Cimzia se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Se han observado efectos sobre las mediciones de movilidad de los espermatozoides y una tendencia a la reducción de espermatozoides en roedores machos, sin efecto aparente sobre la fertilidad. En un estudio clínico para evaluar el efecto de certolizumab pegol sobre los parámetros de calidad del semen (volumen del semen, cuenta espermática y concentración, motilidad progresiva, porcentaje de motilidad total, vitalidad y morfología), se asignaron de forma aleatoria a 20 sujetos masculinos sanos para administrárseles una sola dosis por vía subcutánea de 400 mg de certolizumab pegol o placebo. Durante las 14 semanas de seguimiento, no se observaron efectos del tratamiento con certolizumab pegol sobre los parámetros de calidad del semen en comparación con el placebo.

Reacciones adversas:

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La mayoría de las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con Cimzia fueron infecciones serias, patologías malignas e insuficiencia cardiaca.

En los estudios controlados pre-comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, las reacciones adversas más comunes (>8%) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (18%), rash cutáneo (9%) e infecciones de las vías urinarias (8%).

Enfermedad de Crohn

En los estudios controlados y no controlados de la enfermedad de Crohn, 1,564 pacientes recibieron Cimzia en algún nivel de dosis, de los cuales 1,350 sujetos recibieron 400 mg de Cimzia.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue 10.8% con Cimzia y 8.6% con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Cimzia y con mayor incidencia comparados con placebo) en los estudios clínicos controlados con Cimzia, fueron nasofaringitis (11.1% Cimzia, 6.7% placebo), náusea (8.0% Cimzia, 6.7% placebo), infección de vías urinarias (5.1% Cimzia, 4.4% placebo), dolor abdominal (9.3% Cimzia, 8.8% placebo), artralgias (6.7% Cimzia, 3.9% placebo) y cefalea (14.8% Cimzia, 13.8% placebo).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue 11.3% con Cimzia y 12.6% con placebo. En los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento con Cimzia (en por lo menos 2 pacientes y con incidencia mayor que el placebo), fueron diarrea (0.5% Cimzia, 0.2% placebo), dolor abdominal (0.9% Cimzia, 0.4% placebo) y náusea (0.4% Cimzia, 0.2% placebo).

Artritis reumatoide

Cimzia se estudió en 4,049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de diseño abierto durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1,137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una exposición con una duración aproximadamente 4 veces mayor en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición probablemente se debe a que los pacientes que recibieron placebo se retiraron más tempranamente. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron un retiro forzoso de los pacientes que no respondieron al tratamiento en la Semana 16, de los cuales la mayoría recibía placebo.

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante los ensayos clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 8.8 % con Cimzia y de 5.4 % con placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados, consistieron en Infecciones e Infestaciones de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas, reportadas en el 14.4% de los pacientes en tratamiento con Cimzia y en 8.0 % de los pacientes tratados con placebo, los Trastornos Generales y las afecciones en el Sitio de Administración reportados en el 8.8 % de los pacientes que recibieron Cimzia y el 7.4 % de los pacientes tratados con placebo, y Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 2.8 % de los pacientes tratados con Cimzia y el 1.0 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de Cimzia fueron tuberculosis (0.3 %), pirexia, urticaria y neumonía (0.2 %).

Espondiloartritis axial

Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica) en el estudio clínico AS001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto. También se estudió Cimzia en 317 pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica en un estudio controlado con placebo durante 52 semanas (AS0006). En ambos estudios, el perfil de seguridad para estos pacientes fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica

Se estudió Cimzia en 409 pacientes con artritis psoriásica en el estudio clínico PsA001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 168 semanas de tratamiento abierto. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Psoriasis en placas

Cimzia se estudió en 1112 pacientes con psoriasis en estudios controlados y de etiqueta abierta con durante 18 meses. Los perfiles de seguridad de Cimzia 400 mg cada 2 semanas y de Cimzia 200 mg cada 2 semanas fueron por lo general similares.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos serios hasta la semana 16 fue del 3.5 % para Cimzia y del 3.7 % para el placebo.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas más frecuentes notificadas hasta la semana 16 pertenecían, según la clasificación por órganos y sistemas, a las clases Infecciones e infestaciones, notificadas en el 6.1 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 7 % de los tratados con placebo, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, notificados en el 4.1 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.3 % de los tratados con placebo, y Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, notificados en el 3.5 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.8 % de los tratados con placebo. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 0.9 % para los pacientes tratados con Cimzia y del 0.9 % para los pacientes tratados con placebo.

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas (RAS)

La tabla 1 enlista las Reacciones Adversas basada en la experiencia de los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas en las que al menos una causalidad “posible” relacionada con certolizumab pegol, se listan de acuerdo a la frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raro $< 1/10.000$), no conocido (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos y de experiencia post-comercialización



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 1: Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos y de experiencia post-comercialización

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	Común	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones virales (incluyendo herpes zoster, virus del papiloma, influenza)
	Poco Común	sepsis (incluyendo alteración de múltiples órganos, shock séptico), tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar y diseminada) infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco Común	neoplasias del sistema sanguíneo y linfático (incluyendo linfoma y leucemia), tumor gastrointestinal, tumor de órgano sólido, cáncer de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplaquia oral, nevus melanocítico) tumor benigno y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Raro	melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco Común	anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, leucocitosis, trombocitosis)
	Raro	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Común	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), trastornos alérgicos, autoanticuerpos positivos
	Raro	edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	Raro	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco Común	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Raro	cambios de glucosa en sangre, hipoalbuminemia, hypoproteinemia, hemosiderosis

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos psiquiátricos	Poco Común	ansiedad y cambios de humor (incluyendo síntomas asociados)
	Raro	intento de suicidio, delirio, trastorno mental, agresión
Trastornos del sistema nervioso	Común	cefalea (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco Común	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Raro	convulsión, trastorno de desmielinización (incluye neuritis de los nervios craneales), trastorno extrapiramidal, neuralgia trigémina, afectación de la coordinación o equilibrio, disfonía, facies enmascaradas, trastornos del sueño
	Desconocido	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco Común	trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal
Trastornos del oído y laberinto	Poco Común	tinnitus, vértigo
	Rara	pérdida de la audición

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos cardiacos	Poco Común	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), enfermedad cardiaca isquémica (incluyendo infarto al miocardio), arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Raro	pericarditis, bloqueo de la conducción
Trastornos vasculares	Común	hipertensión
	Poco Común	hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar,), síncope, hipotensión, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Raro	shock, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, <i>livedo reticularis</i> , telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco Común	asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), disnea, congestión de vías respiratorias e inflamación y tos
	Raro	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal
Trastornos gastrointestinales	Común	nausea y vómito
	Poco Común	ascitis, signos y síntomas de EC (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequedad oro-faríngea
	Raro	obstrucción intestinal, odinofagia, fisura

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
		anal, hipermovilidad
Trastornos hepatobiliares	Común	hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)
	Poco Común	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea
	Raro	colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	exantema
	Poco Común	alopecia, nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequedad en la piel, trastornos de las uñas y los lechos ungueales
	Raro	dermatosis neutrofílica febril aguda, exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, rosácea, pitiriasis rosea, estrías, trastorno en la textura del pelo, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reacciones de tipo liquenoide
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Poco Común	artritis, trastorno muscular, incremento en la creatinina fosfocinasa sanguínea
	Raro	Tendinitis

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos renales y urinarios	Poco Común	insuficiencia renal, hematuria, nefrolitiasis, síntomas en la vejiga y uretra, análisis de orina anormal
	Raro	nefropatía (incluyendo nefritis)
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Rara	aborto espontáneo
Trastornos del aparato reproductor y de mama	Poco Común	trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual y (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama
	Raro	azoospermia, balanitis, secreción vaginal, disfunción sexual
Trastornos generales y afectaciones del lugar de administración	Común	pirexia, dolor (cualquier lugar), astenia, prurito (cualquier lugar), reacción en el lugar de la inyección
	Poco Común	Fistula (cualquier sitio), escalofríos, enfermedad tipo influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos
Exploraciones complementarias	Poco Común	incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Raro	incremento del ácido úrico sanguíneo
Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento	Poco Común	lesiones cutáneas, problemas de cicatrización

*Estos eventos se han relacionado con la clase de los antagonistas del TNF, pero la incidencia con certolizumab pegol no es conocida.

**Estos eventos se han relacionado con la clase de antagonistas de TNF.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Infecciones

La incidencia de las infecciones en los estudios clínicos controlados en la enfermedad de Crohn fue de 38.6% en pacientes tratados con Cimzia y de 30.6% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente de infecciones de vías respiratorias superiores (18.9% Cimzia, 12.4% placebo). La incidencia de infecciones serias durante los estudios clínicos controlados fue del 2.6% en pacientes tratados con Cimzia y del 1.3% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias observadas incluyeron infecciones bacterianas y virales, neumonía y pielonefritis.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los ensayos clínicos controlados en la artritis reumatoide fue del 1.03 por paciente-año en todos los pacientes tratados con Cimzia y del 0.92 por paciente año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, infecciones en las vías respiratorias inferiores e infecciones por herpes. En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se presentaron más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia (0.07 por paciente-año, todas las dosis), en comparación al grupo placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía y tuberculosis. No existe evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los estudios clínicos de psoriasis controlados con placebo fue de 1.37 paciente-año para todos los pacientes tratados con Cimzia y de 1.59 paciente-año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones virales (incluidas infecciones por herpes). La incidencia de infecciones graves fue de 0.02 paciente-año entre los pacientes tratados con Cimzia. No se han notificado infecciones serias en los pacientes tratados con placebo. No existe evidencia de un aumento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

En los estudios clínicos terminados y en curso, en todas las indicaciones que incluyeron a 5.118 pacientes tratados con Cimzia, la tasa global de tuberculosis fue de aproximadamente 0.61 por 100 paciente-año para todas las indicaciones. La mayoría de los casos se presentaron en países con altas tasas endémicas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En estos estudios clínicos también se han reportado casos de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido mortales.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado más casos de patologías malignas entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control. Durante las etapas controladas y de diseño abierto de Cimzia en Enfermedad de Crohn y otras enfermedades, las neoplasias (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) se observaron en una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 0.5 (0.4, 0.7) por 100 pacientes-año entre 4,650 pacientes tratados con Cimzia contra una tasa de 0.6 (0.1, 1.7) por 100 pacientes-año entre 1,319 pacientes tratados con placebo. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios, impidieron obtener conclusiones determinantes. En las porciones controladas y de etiqueta abierta de los estudios clínicos de psoriasis de fase III, se observaron neoplasias (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) con una tasa de incidencia (intervalo de confianza al 95%) del 0.5 (0.2, 1.0) por cada 100 pacientes -años entre 995 pacientes tratados con Cimzia.

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben los antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control. En los estudios controlados de Cimzia en la enfermedad de Crohn y otras indicaciones en investigación, hubo un caso de linfoma entre los 2,657 pacientes tratados con Cimzia y un caso de linfoma entre 1,319 pacientes tratados con placebo.

En los estudios clínicos de Cimzia en Artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4,049 pacientes. Los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Las tasas en los estudios clínicos para Cimziano pueden ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y pueden no predecir las tasas observadas cuando se utilice Cimzia en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con enfermedad de Crohn que requieren exposición crónica a las terapias con inmunosupresores pueden estar en mayor riesgo que la población general para el desarrollo de linfoma, aún en ausencia de la terapia de antagonistas del TNF. Fue observado también un caso de linfoma en el Estudio clínico de artritis psoriásica Fase III.

Insuficiencia cardíaca

En los estudios clínicos controlados con placebo y de diseño abierto, se han reportado nuevos casos de insuficiencia cardíaca o el empeoramiento de la misma, en los pacientes tratados con Cimzia. La mayoría de estos casos fueron leves a moderados y se presentaron durante el primer año de exposición.

Inmunogenicidad

Enfermedad de Crohn

El porcentaje general de pacientes con resultado positivo para anticuerpos fue del 8% en los pacientes con exposición continua a Cimzia, aproximadamente el 6% fueron neutralizantes in vitro. No se observó una correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la eficacia, cuando se administró Cimzia de acuerdo al régimen recomendado de dosificación. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores tuvieron una tasa menor de desarrollo de anticuerpos en comparación a los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el registro basal (3% y 11%, respectivamente).

Artritis Reumatoide

El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para Cimzia detectables en al menos una ocasión fue del 9.6 % en los estudios clínicos de AR controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con resultados positivos para anticuerpos, tuvieron anticuerpos con actividad neutralizadora in vitro. Los pacientes tratados

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concomitantemente con inmunosupresores (MTX), tuvieron una tasa más baja de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el control basal. La formación de anticuerpos fue asociada con una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes, con una reducción en la eficacia.

Espondiloartritis axial

El porcentaje en general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio AS001 controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial (en las sub-poblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica). La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Artritis psoriásica

El porcentaje en general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables al menos en una ocasión hasta la Semana 24 fue del 11.7% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con artritis psoriásica. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Psoriasis en placas

En los estudios controlados con placebo y activo de Fase 3, los porcentajes de pacientes que resultaron positivos para los anticuerpos anti-certolizumab pegol durante el tratamiento en al menos una ocasión hasta la Semana 48 fueron del 8.3% (22/265) y del 19.2% (54/281) para Cimzia 400 mg cada 2 semanas y Cimzia 200 mg cada 2 semanas respectivamente. En CIMPASI-1 y CIMPASI-2, presentaron anticuerpos sesenta pacientes, 27 de los cuales fueron anticuerpos neutralizantes y dieron una prueba positiva. La presencia anticuerpos anti-certolizumab se acompañó de una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes de una reducción de la eficacia.

Los datos anteriores reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba fueron considerados positivos para anticuerpos para certolizumab pegol en un ELISA, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la prueba. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo es altamente dependiente de varios factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el tiempo de la toma de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



AxSpA No-radiográfica

Se utilizó un ensayo más sensible y tolerante al fármaco por primera vez en el estudio AS0006, dando como resultado una proporción más grande de muestras que tenían cantidades medibles de anticuerpos al certolizumab pegol, y de esta forma, una incidencia mayor de pacientes que se clasificaron como anticuerpos positivos. En el estudio controlado con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica, después de hasta 52 semanas de tratamiento, la incidencia general de pacientes que resultaron con anticuerpos positivos al certolizumab pegol fue del 97% (248/255 pacientes). De dichos pacientes positivos a los anticuerpos, sólo los títulos más elevados se asociaron con niveles plasmáticos reducidos del certolizumab pegol. Sin embargo, no se observó impacto alguno sobre la eficacia con los títulos elevados de anticuerpos. De los pacientes que resultaron positivos a los anticuerpos anti-certolizumab pegol en cualquier momento, cerca del 22% (54/248), tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes.

Autoanticuerpos

En los estudios clínicos en la enfermedad de Crohn, el 4% de los pacientes tratados con Cimzia y el 2% de los pacientes tratados con placebo que tuvieron valores cuantitativos basales negativos de autoanticuerpos, desarrollaron valores cuantitativos positivos durante los estudios.

En los estudios clínicos de antagonistas del TNF, incluyendo a Cimzia, en pacientes con AR, algunos pacientes desarrollaron autoanticuerpos. En los estudios clínicos de seguimiento con control con placebo y de diseño abierto en la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, fueron poco comunes los casos reportados de síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad a Cimzia después de la administración a pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, bochornos, eritema, hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección, malestar general, pirexia, exantema, enfermedad del suero y síncope (vasovagal).

Población Especial

No disponible

Interacciones:

El tratamiento concomitante con metotrexato, corticoesteroides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, análogos del ácido 5-aminosalicílico o antiinfecciosos, no tuvo efecto en la farmacocinética del Cimzia.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La farmacocinética del certolizumab pegol se evaluó en un estudio de interacción farmacocinética en 16 pacientes con artritis reumatoide que recibieron dosis estables de metotrexato (variando entre 5 a 17.5 mg por semana). La coadministración de certolizumab pegol con metotrexato no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del metotrexato, mientras que la farmacocinética del certolizumab pegol fue similar a aquella observada previamente en sujetos sanos.

La farmacocinética de metotrexato y su metabolito 7-hidroxi metotrexato, también fue evaluada en un estudio de eficacia clínica y seguridad en pacientes con artritis reumatoide. Aunque fue pequeña la cantidad de pacientes que proporcionó muestras para las evaluaciones farmacocinéticas (entre 8 y 22 en cada punto de tiempo), no hubo evidencia de efectos de Cimzia sobre las concentraciones plasmáticas del metotrexato o 7-hidroxi metotrexato.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial

- Dosis de carga

La dosis de carga recomendada de Cimzia para pacientes adultos es 400 mg (administrada en 2 inyecciones de 200 mg cada una por vía sub-cutánea) inicialmente (semana 0) y en las semanas 2 y 4.

- Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis reumatoide es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Artritis Psoriásica

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis psoriásica es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Enfermedad de Crohn

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con Enfermedad de Crohn es de 400 mg cada 4 semanas.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con psoriasis en placas es de 400 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis inicial de 400 mg (Semana 0) y en las Semanas 2 y 4, seguidas de 200 mg cada 2 semanas.

Medicamentos concomitantes

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxycloquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente)) y AINEs como terapia concomitante.

Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que no existe efecto debido a la edad. Se debe tener precaución cuando se trate a los adultos mayores ya que en general existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores.

Insuficiencias renal y hepática

Cimzia no ha sido estudiado en dichas poblaciones de pacientes. Existen datos insuficientes para proporcionar una recomendación de la dosificación.

Población pediátrica (<18 años)

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

Método de administración

Cimzia se administra por medio de una inyección subcutánea. El sitio de inyección debe rotarse y las inyecciones no deben ponerse en áreas donde la piel es sensible, está lastimada, enrojecida o dura. Cuando se requiere de una dosis de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben ponerse en distintas zonas en el muslo o abdomen.

El paciente puede autoinyectarse Cimzia si un médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario y después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe administrarse como inyección subcutánea. Cada dosis de 200 mg requiere de 1 inyección

Acta No. 11 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



subcutánea de 1 mL; cada dosis de 400 mg requiere de 2 inyecciones subcutáneas de 1 mL.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos

Instrucciones para el uso y manejo

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración con partículas obvias o decoloración deberá desecharse.

En el caso de que el paciente o el cuidador estén administrando la inyección de Cimzia, deben ser instruidos por un profesional de la salud calificado, con la técnica apropiada de inyección y se debe confirmar su habilidad para administrar la inyección subcutánea de Cimzia, para asegurar la correcta administración.

Los sitios adecuados de aplicación incluyen muslo o abdomen. Cuando se necesita una dosis de 400 mg (aplicar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en sitios separados en muslo o abdomen. No inyecte en un área donde la piel esté sensible, lastimada, enrojecida, endurecida.

Cimzia debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. Retire Cimzia del refrigerador y permita que la jeringa prellenada repose a temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente la jeringa de ninguna otra manera.

No retire la tapa hasta que esté listo para inyectarse.

Lave y seque sus manos perfectamente.

Verifique el medicamento en el cuerpo de la jeringa. No use si la solución esta descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella. Es posible que vea una burbuja de aire. Esto es normal. No es necesario eliminar las burbujas de aire antes de la inyección. Aplicar la solución por vía sub-cutánea con burbujas de aire es inocuo.

Inyección

Limpie el sitio de inyección con la almohadilla con alcohol adjunta, utilizando un movimiento circular de adentro hacia fuera.

Retire la tapa de la aguja, estirando el anillo de plástico en línea recta, con cuidado de no tocar la aguja o de dejarla en contacto con cualquier superficie. No doble la aguja.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Injecte en los 5 minutos siguientes después de retirar la tapa de la aguja. Tome suavemente el área limpia de la piel con una mano y sujete firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa en un ángulo de 45 grados con la piel. Con un movimiento corto y rápido introduzca toda la aguja en la piel.

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado. Libere la piel con la primera mano. Utilizando una gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección durante unos segundos. No frote el sitio de inyección.

Para evitar lesiones por pinchazo, los pacientes y los profesionales de la salud no deben intentar recolocar el capuchón de la aguja en la jeringa o tapar la aguja de otra manera. Asegúrese de desechar de manera adecuada las agujas y jeringas de acuerdo con las regulaciones locales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Evaluación farmacológica

Inserto allegado mediante radicado No. 20211193295

Información para prescribir allegado mediante radicado 20211193295

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

3.6.4. OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20108161
Radicado : 20211197265
Fecha : 16/01/2020
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial (10 ml) contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

OPDIVO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Precauciones y advertencias:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84%

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4,4% (24/547) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 2,6 meses (rango: 8 días a 9,2 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en 2,0% y el 1,6% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 4 días a 3,2 meses). Aproximadamente el 8% de los pacientes requirió la adición de infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 79% de los pacientes sin recurrencia de la neumonitis después del reinicio de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Se ha reportado infección/reactivación de citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune refractaria a los corticosteroides. En casos de colitis refractaria a los corticosteroides, considerar una repetición de las pruebas de detección de infecciones para descartar etiologías alternativas. En la colitis mediada por la respuesta inmune refractaria a los corticosteroides, se debe considerar la adición de un agente inmunosupresor alternativo a la terapia con corticosteroides, o el reemplazo de la terapia con corticosteroides, si se excluyen otras causas.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 10% (52/547) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,7

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



meses (rango: 2 días a 19,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3,5% y el 4,2% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 83% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 27 meses).

Aproximadamente el 23% de los pacientes requirió la adición de infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 89% de los pacientes. Dos pacientes tuvieron recurrencia de la colitis después del reinicio de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 7% (38/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2 meses (rango: 14 días a 26,8 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3,7% y el 3,1% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,0 mes (rango: 1 día a 4,0 meses). Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune requirieron que se agregara ácido micofenólico a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 87% de los pacientes sin recurrencia de la hepatitis después del reinicio de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33%

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipofisitis en el 4,6% (25/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 1,3 meses a 7,3 meses). La hipofisitis provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 72% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 60% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 10 días (rango: 1 día a 1,6 meses).

Insuficiencia adrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes. Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo insuficiencia adrenal en el 7% (41/547) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,4 meses (rango: 2,0 meses a 22,3 meses). La insuficiencia adrenal provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,3% y el 2,0% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 93% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 18% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 5,6 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



14,2 meses). Aproximadamente, el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (119/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,2 meses (rango: 1 día a 21,4 meses). Aproximadamente el 76% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 31% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (66/547) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 6 días a 14,2 meses). Aproximadamente el 14% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, y el 3% recibió carbimazol. Se produjo la resolución en el 85% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo diabetes en el 2,7% (15/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,2 meses (rango: 19 días a 16,8 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en el 33% de los pacientes y se discontinuó permanentemente en el 20% de los pacientes que desarrollaron diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina $\geq$ Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con procesos ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 4,6% (25/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). La nefritis y la disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,1% y 2,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 76% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 15 días (rango: 1 día a 5,9 meses). Se produjo la resolución completa en el 64% de los pacientes. Un paciente tuvo recurrencia de nefritis o disfunción renal luego del reinicio de OPDIVO con ipilimumab.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 16% (90/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 20,9 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 2,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 19% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 25 días (rango: 1 día a 23,1 meses). Se produjo la resolución completa en el 64% de los pacientes. Aproximadamente el 3,6% de los pacientes que reanudaron OPDIVO e ipilimumab después de la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo encefalitis en un paciente (0,2%) que recibió OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas luego de 1,7 meses de exposición.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo encefalitis en un paciente (0,2%) que recibió OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas luego de aproximadamente 4 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los pacientes que recibieron OPDIVO: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), disfunción motriz, vasculitis, anemia aplásica, pericarditis, y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones a la infusión

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% de los pacientes (10/407).

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes.

Complicaciones de 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

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

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.

Reacciones adversas:

- Neumonitis mediada por la respuesta inmune
- Colitis mediada por la respuesta inmune
- Hepatitis mediada por la respuesta inmune
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune
- Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune
- Encefalitis mediada por la respuesta inmune
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune
- Reacciones a la infusión
- Complicaciones del HSCT alogénico

Interacciones:

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con OPDIVO.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada para melanoma irresecable o metastásico

Monoterapia

La dosis recomendada de OPDIVO, como monoterapia es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

OPDIVO con ipilimumab

La dosis recomendada de OPDIVO es de 1 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida de 3 mg/kg de ipilimumab administrado como infusión intravenosa durante 90 minutos, el mismo día, cada 3 semanas por un máximo de 4 dosis o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Luego de completar 4 dosis de la combinación la dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de OPDIVO, es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Leer la Información Completa sobre Prescripción para ipilimumab antes de iniciar tratamiento.

Dosis recomendada para el tratamiento adyuvante del melanoma

La dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable por no más de 1 año.

Dosis recomendada para NSCLC

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para RCC

La dosis recomendada de OPDIVO como monoterapia es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Con ipilimumab

Acta No. 11 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de OPDIVO en combinación con ipilimumab es OPDIVO 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos, el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Luego de completar 4 dosis de la combinación, la dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de OPDIVO, es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Remítase a la Información Completa sobre Prescripción de ipilimumab antes de iniciar tratamiento.

Dosis recomendada para SCCHN

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis recomendada

Las recomendaciones para modificar la dosis de OPDIVO se proporcionan en la Tabla 1. Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, si se suspende OPDIVO, también se debe suspender ipilimumab. Véase la Información Completa de Prescripción de ipilimumab para obtener las modificaciones de dosis recomendadas. No hay modificaciones de dosis recomendadas para hipotiroidismo o hipertiroidismo. Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1371268 A1 de septiembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20211197265
- Información para prescribir versión 1371268 A1 de septiembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20211197265

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

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 EVALUACIÓN Y EMISIÓN DE CONCEPTOS SANITARIOS

Radicado: 20211207458

Fecha : 11/10/2021

Interesado: ARISTIZABAL & JIMENEZ ABOGADOS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto acerca de las peticiones que se encuentran descritas en la correspondencia con radicado No. 20211207458.

Considerando la autonomía y la soberanía que tiene el país en la evaluación y emisión de conceptos sanitarios; acatando la realidad de avances científicos, la evolución en el desarrollo y manejo de la data preclínica y clínica, los retos a nivel de salud pública en aspectos como tratamientos nuevos, enfermedades huérfanas o desatendidas, así como la necesidad de tener información clara y concreta por parte de la autoridad sanitaria bajo el marco de la Ley 1437 de 2011, cordialmente se solicita información al INVIMA bajo el contexto de su clasificación como ARN nivel 4, frente a los temas mencionados a continuación:

2.1. Considerado que otras ARN nivel IV de la región han atendido la necesidad de los países de contar con guías para desarrollo y evaluación de la información, que, de acuerdo al estado del arte, es válida para soportar evaluaciones de nuevas moléculas o indicaciones lo cual ayuda a tener lineamientos de presentación y evaluación claros, unificados y transparentes:

- ¿En Colombia se cuenta con una guía o lineamiento para la evaluación de temas como RWE, RWD, evaluación de desenlaces compuestos de eficacia (end point compuestos)?*
- ¿Cuáles son los lineamientos o requerimientos que debe tener la industria dentro del sometimiento de un trámite regulatorio de nueva molécula o indicación basado en RWE y RWD?*
- ¿Cuáles son los lineamientos o requerimientos que debe tener la industria dentro del sometimiento de un trámite regulatorio de nueva molécula o indicación basados en desenlaces compuestos de eficacia?*

RESPUESTA: La normativa que rige actualmente las funciones de la Comisión Revisora (Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Acuerdo 003 de 2017 y Acuerdo

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



002 de 2019) no define lineamientos específicos para la evaluación de información derivada de evidencia y datos del mundo real (RWE y RWD), ni para la evaluación de desenlaces compuestos de eficacia. La normativa delega en la Comisión Revisora la formación de un juicio sobre la utilidad, seguridad y conveniencia de los productos de su competencia, el cual hace de manera integral caso a caso, con base en el estado del arte, la evaluación de la información científica disponible y la presentada por los interesados, lo que incluye antecedentes regulatorios en otros países, evidencia y datos en mundo real y estudios que utilizan desenlaces compuestos de eficacia, a partir de lo cual emite sus conceptos y recomendaciones al INVIMA.

2.2. *De no contar con una guía colombiana para los aspectos mencionados en el numeral anterior:*

- *¿Cuál es el motivo para no emitir esos lineamientos o adoptar una guía de una autoridad de referencia internacional?*
- *Para la emisión de una aprobación o concepto favorable frente a una nueva molécula o una nueva indicación. ¿Es válido para el INVIMA y para Comisión Revisora, que la información clínica desarrollada este fundamentada en en una guía emitida por una Autoridad Nacional de Referencia de la Región nivel IV, como por ejemplo FDA de Estados Unidos?*

2.3. *Respecto a las actuaciones y la posición de INVIMA como ARN nivel IV:*

- *¿Cuál su posición respecto a la validez de la RWE y RWD para soportar información tendiente a la aprobación de evaluación farmacológica de moléculas o indicaciones nuevas?*
- *¿Cuál es su posición respecto a la validez de los resultados correspondientes a desenlaces compuestos de eficacia en estudios clínicos para soportar la aprobación de la evaluación farmacológica de moléculas o indicaciones nuevas?*

2.4. *Cuando un producto o indicación ha sido aprobado por ARN nivel IV, y en dos o más países como Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Alemania, Suiza, Francia, Inglaterra, Dinamarca, Holanda, Suecia, Japón y Noruega, y adicionalmente no ha sido negado en ninguno de ellos; considerando por ejemplo que en las ARN nivel IV, el proceso de certificación de la OPS da cuenta de la robustez de los procesos de inspección y evaluación liderados por la Autoridad sanitaria de ese país;*

- *¿Cuál es el racional normativo y científico que lleva al INVIMA ha únicamente considerar la posición de la Comisión Revisora de Colombia, sin considerar los*

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antecedentes de evaluación y aprobación de múltiples ARN nivel IV y países de referencia?

En este caso vale la pena aclarar la dinámica que acompaña este último aspecto: la información científica que las compañías presentan en los diferentes países es la misma (ya que esa es única, corresponde a data clínica que se presenta y aprueba por autoridades y que no puede ser modificada). La razón por la que se presentan ligeras variaciones en las indicaciones autorizadas se debe a ajustes y decisiones de las autoridades frente a la indicación. Es decir, con la misma data clínica se aprueba por ejemplo una nueva molécula, lo que puede variar es la indicación que las autoridades aprueban para la misma.

2.5 Por otro lado, considerando que la autonomía en la toma de decisiones en Colombia, es un principio aplicado para las actuaciones de INVIMA; así como los procesos estandarizados de la Entidad, donde por ejemplo en aspectos concernientes a información farmacológica, tales como temas de seguridad de las moléculas (contraindicaciones, advertencias, alertas, etc), está definida y aceptada la obligación de hacer búsqueda activa en páginas de autoridades de referencia y a partir de dichos hallazgos tomar decisiones, como por ejemplo el llamado a revisión de oficio;

- ¿Cuál es el racional para aceptar los requerimientos de información de seguridad emitidos por países de referencia en aspectos como contraindicaciones, advertencias, alertas sanitarias emitidas, sin que esto signifique un reto frente a la autonomía para la toma de decisiones que tiene Colombia, y por otro lado, no adoptar el mismo criterio de aceptación de las evaluaciones que determinan la aprobación de nuevas moléculas o nuevas indicaciones emitidas y publicadas por dichas autoridades?*

2.6 Respecto a los criterios de decisión de Comisión Revisora como órgano asesor de INVIMA como ARN nivel IV:

- ¿Cuáles son los criterios mínimos de aceptación parte de la Comisión Revisora de los resultados de RWE y RWD como evidencia científica viable para soportar una aprobación de evaluación farmacológica de nuevas moléculas o nuevas indicaciones?*
- ¿Cuáles son los criterios mínimos de aceptación por parte de la Comisión Revisora de los resultados correspondientes a desenlaces compuestos de eficacia en estudios clínicos para soportar favorablemente la evaluación farmacológica tendiente a la aprobación de evaluación farmacológica de moléculas o indicaciones nuevas?*

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- *¿Cuáles son los aspectos y el racional que tendría Comisión Revisora para no aceptar solicitudes de trámites regulatorios de nuevas moléculas o nuevas indicaciones que se soportan con el uso de información proveniente de RWE y RWD, máxime estas sean aprobadas en agencias de referencia internacional?*
- *¿Cuáles son los aspectos y el racional que tendría la Comisión Revisora para no aceptar solicitudes de trámites regulatorios de nuevas moléculas o nuevas indicaciones que se soportan con el uso de información relacionada con desenlaces compuestos de eficacia en estudios clínicos, máxime estas sean aprobadas en agencias de referencia internacional?*
- *Frente a los pronunciamientos reiterados en las actas de Comisión Revisora y a fin de contar lineamientos claros que permitan optimizar los procesos de presentación de información, agradecemos informar lo siguiente:*
 - *¿Cuál es la guía estandarizada o los criterios que se cumplen para que la Comisión Revisora conceptúe que un resultado de eficacia terapéutica es “marginal”? y ¿Cuándo un resultado de eficacia terapéutica es “marginal”?*
 - *¿Cuáles son los criterios y estándares a cumplir para considerar que la información clínica es suficiente para conceptuar favorablemente sobre el uso o indicación de una molécula?*
 - *¿Cuál es la guía estandarizada o los criterios que se cumplen para calificar que los datos presentados a Comisión Revisora son sólidos o suficientes o maduros para hacer viable un análisis de riesgo/beneficio?*
 - *¿Cuál es el tiempo mínimo de progresión que debe tener un estudio clínico para que Comisión Revisora considere que es suficiente para poder emitir concepto favorable sobre los datos presentados?*
 - *¿Cuáles son los criterios que permiten determinar que el tiempo transcurrido de un estudio clínico es suficiente para poder emitir un concepto favorable sobre los datos presentados?*
 - *¿Hay un lineamiento oficial adoptado en Colombia que permita determinar los criterios que llevan a calificar unos resultados como “estadísticamente significativos” o que los desenlaces tienen “relevancia clínica”?*
 - *En criterio de Comisión Revisora, ¿Cuándo los resultados presentados de un estudio son “estadísticamente significativos”?*
 - *En criterio de Comisión Revisora, ¿Cuáles son los criterios para determinar que un desenlace es clínicamente relevante con respecto al grupo Control?*
 - *¿Cuáles son los lineamientos oficiales en Colombia respecto al uso de un comparador activo en los estudios?*
 - *En criterio de Comisión Revisora, ¿La evaluación de riesgo beneficio se hace por molécula y su data clínica o preclínica, o es un requerimiento normativo que se compare con moléculas con el mismo perfil terapéutico?*

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



➤ *¿Cuáles son los criterios para considerar inviable dar un concepto favorable frente a una evaluación farmacológica de una molécula cuando hay moléculas con la misma indicación terapéutica en el país?*

2.7 *Frente a las decisiones que ha tomado INVIMA a partir de los conceptos de Comisión Revisora, puede por favor indicarnos desde enero de 2018 hasta la fecha:*

- *¿Cuáles son las moléculas que Comisión Revisora ha considerado RWE y RWD como evidencia científica viable para soportar una aprobación de evaluación farmacológica?*

- *¿Cuáles son las moléculas o indicaciones que Comisión Revisora ha considerado suficientes o significativos los resultados de desenlaces compuestos de eficacia en estudios clínicos para soportar favorablemente la evaluación farmacológica tendiente a la aprobación de evaluación farmacológica de moléculas o indicaciones nuevas?*

CONCEPTO: Revisada la consulta allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, según lo establecido en el Decreto 2078 de 2012 en el Artículo 2 tiene el siguiente objetivo:

(...) **“Objetivo. El Invima tiene como objetivo actuar como institución de referencia nacional en materia sanitaria y ejecutar las políticas formuladas por el Ministerio de Salud y Protección Social en materia de vigilancia sanitaria y de control de calidad de los medicamentos, productos biológicos, alimentos, bebidas, cosméticos, dispositivos y elementos médico-quirúrgicos, odontológicos, productos naturales homeopáticos y los generados por biotecnología, reactivos de diagnóstico, y otros que puedan tener impacto en la salud individual y colectiva de conformidad con lo señalado en el artículo 245 de la Ley 100 de 1993 y en las demás normas que la modifiquen, adicionen o sustituyan.” (...)**

Es decir que las competencias del Invima como Agencia Regulatoria Nacional frente a la evaluación de seguridad, eficacia, calidad de los medicamentos, se enmarcan en la normatividad establecida por el Gobierno Nacional a través del Ministerio de Salud y Protección Social.

La normativa que rige actualmente las funciones de la Comisión Revisora (Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Acuerdo 003 de 2017 y Acuerdo 002 de 2019) no define lineamientos específicos para la evaluación de información derivada de evidencia y datos del mundo real (RWE y RWD), ni para la evaluación de desenlaces compuestos de eficacia. La normativa delega en la Comisión Revisora la formación

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de un juicio sobre la utilidad, seguridad y conveniencia de los productos de su competencia, el cual hace de manera integral caso a caso, con base en el estado del arte, la evaluación de la información científica disponible y la presentada por los interesados, lo que incluye antecedentes regulatorios en otros países, evidencia y datos en mundo real y estudios que utilizan desenlaces compuestos de eficacia, a partir de lo cual emite sus conceptos y recomendaciones al INVIMA.

La Sala considera improcedente dar una respuesta específica a cada cuestionamiento, dado que cada patología y medicamento tienen características diferentes, por lo que la valoración de la metodología, desenlaces y resultados de los ensayos clínicos, la relevancia clínica, los tiempos de seguimiento, la madurez y marginalidad de los resultados frente a otros tratamientos, puede variar. Por ese motivo, la Sala emite conceptos caso a caso con las explicaciones concernientes, que pueden ser controvertidos por los interesados, como la normativa lo permite.

Como la Sala lo ha señalado en diferentes ocasiones, si bien considera las directrices y conceptos emitidos por agencias de referencia en lo atinente a la evaluación farmacológica de medicamentos y productos biológicos, emite de modo autónomo sus recomendaciones a la agencia reguladora del país, con base en su leal saber y entender, haciendo un balance de eficacia, seguridad y conveniencia que incluye como parte de los insumos a los diversos tipos de información que se mencionan en la consulta de la referencia.

3.7.2 INFORMACIÓN REF. C-355 DE 2006, SU-096 DE 2018, D0013856, D0013956 Y DEMÁS RELACIONADOS CON EL ABORTO

Radicado: 20211236283

Fecha: 9/11/2021

Interesado: Vilma Graciela Martínez Rivera

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, dar respuesta a la consulta allegada por el interesado mediante derecho de petición, respecto a información relacionada con el aborto.

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

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.7.3 LORBRENA®

Radicado: 20221013126

Fecha: 27/01/2022

Interesado: Pfizer SAS.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de soportar la a eficacia y seguridad del producto LORBRENA® asociado a las raditaciones iniciales No. 20191168599, 20211171580 conceptuadas en Acta No. 21 de 2021 numerales 3.1.1.5.y 3.1.16

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de abril de 2022 al interesado Pfizer SAS. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto LORBRENA® (Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5 y 3.1.1.6).

Siendo las 16:00 del día 12 de agosto de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29